



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROPRIEDADES FITOQUÍMICAS DO LICOPENO: EFEITO PREVENTIVO NO CANCRO DA PRÓSTATA

Trabalho submetido por
Sofia Raquel Neves Antunes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROPRIEDADES FITOQUÍMICAS DO LICOPENO: EFEITO PREVENTIVO NO CANCRO DA PRÓSTATA

Trabalho submetido por
Sofia Raquel Neves Antunes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Luísa Gonçalves

novembro de 2017

*Propriedades fitoquímicas do licopeno:
Efeito preventivo no cancro da próstata*

Dedicatória

À memória do meu avô, que foi um amigo, um pai e um exemplo para o resto da vida. Obrigado por me teres sempre apoiado, incentivado e acreditado em mim. Obrigado pelos ensinamentos e valores que me passaste ao longo dos anos e por me teres proporcionado iniciar esta etapa da minha vida. É com muito pesar que não podes estar presente neste momento tão feliz, mas estejas onde estiveres...

Obrigado!

*Propriedades fitoquímicas do licopeno:
Efeito preventivo no cancro da próstata*

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer aos meus pais, pelo amor, carinho, incentivo e apoio incondicional. Obrigado por tudo.

Aos meus sogros por me tratarem como uma filha e me terem dado sempre força para continuar.

Ao Sr. António Amaral, o meu avô emprestado, por me ter proporcionado continuar os meus estudos, estou-lhe eternamente grata.

Ao meu namorado, Ruben, por ter estado sempre ao meu lado nos bons e maus momentos. Obrigado por fazeres parte da minha vida.

À minha orientadora, Prof. Doutora Luísa Gonçalves pela disponibilidade, apoio e compreensão.

Por último, mas não menos importante, agradeço à Instituição, Corpo Docente, Direcção e Administração que me ofereceu ao longo destes anos uma experiência única e gratificante e pela qual possuo respeito e admiração.

*Propriedades fitoquímicas do licopeno:
Efeito preventivo no cancro da próstata*

Resumo

O licopeno, *Lycopersicum esculentu*, é um carotenoide fitoquímico que pode ser encontrado em alguns alimentos, dos quais se destaca o tomate.

Considerado um potente antioxidante devido à sua capacidade supressora de radicais livres, tem demonstrado ser eficaz contra o *stress* oxidativo que se conhece ser um fator de risco para várias doenças.

Vários estudos têm relatado uma associação positiva entre o seu consumo e a prevenção de várias doenças crônicas, tais como as doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro.

Esta dissertação tem como objetivo apresentar o estado da arte no que respeita às propriedades fitoquímicas do licopeno, nomeadamente as antioxidantes, e os seus benefícios no organismo. Para além disso, será focado o seu efeito preventivo no cancro da próstata cuja prevalência constitui atualmente uma das grandes preocupações de saúde pública quer a nível nacional quer mundial.

Palavras-chave: licopeno; propriedades fitoquímicas; antioxidante; cancro da próstata.

Abstract

Lycopene, *Lycopersicon esculentum*, is a phytochemical carotenoid that can be found in some foods, of which tomato stands out.

Considered a potent antioxidant because of its free radical suppressing ability, it has been shown to be effective against oxidative stress known to be a risk factor for various diseases.

Several studies have reported a positive association between Lycopene consumption and the prevention of various chronic diseases, such as cardiovascular diseases and some types of cancer.

This dissertation aims to present the state of the art regarding the phytochemical properties of lycopene, namely antioxidants, and their benefits in the body. In addition, its preventive effect on prostate cancer whose prevalence is currently a major public health concern nationally and worldwide.

Keywords: lycopene; phytochemical properties; antioxidant; prostate cancer.

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice geral	5
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
I. Objetivo	13
II. Metodologia.....	15
1. Introdução	17
1.1. O licopeno	17
1.2. Propriedades físico-químicas do licopeno	18
1.3. Fontes e biossíntese de licopeno	22
1.4. Farmacocinética do licopeno	24
1.5. Biodisponibilidade do licopeno	26
2. Propriedades fitoquímicas do licopeno.....	30
2.1. Licopeno como agente antioxidante e respetivos mecanismos de ação	33
2.2. Regulação do elemento de resposta antioxidante (ARE)	36
2.3. Ação do licopeno em fatores de crescimento	37
2.4. Efeitos do licopeno no ciclo celular e apoptose	38
2.5. O licopeno e as doenças cardiovasculares	38
3. O cancro da próstata	40
3.1. Fatores de risco.....	45
3.2. Epidemiologia do cancro da próstata	46
3.3. Ação preventiva do licopeno no cancro da próstata	50
4. Conclusão	53
5. Bibliografia.....	55

Índice de figuras

Figura 1 – Estrutura química do licopeno.	17
Figura 2 – Estruturas dos carotenóides licopeno, α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina	18
Figura 3 – Estruturas químicas dos diferentes isómeros do licopeno.....	20
Figura 4 – Licopeno como intermediário na biossíntese de vários carotenoides	21
Figura 5 – Etapas da absorção de licopeno em quilomicrons e sua transferência para o sangue em LDL através do fígado	25
Figura 6 – Exemplos de alimentos e respectivos fitoquímicos.	30
Figura 7 – Reação de eliminação do oxigénio singlete	35
Figura 8 – Reparação dos radicais derivados das vitaminas E e C pelo licopeno	36
Figura 9 – Taxa de incidência e mortalidade por idade no mundo em 2012.....	47
Figura 10 – Previsão da evolução da incidência de cancro em Portugal (2015 a 2035) ..	48
Figura 11 – Taxas brutas de incidência e mortalidade (por 100.000 habitantes) para o cancro da próstata.	49

Índice de tabelas

Tabela 1 – Conteúdo de licopeno em alguns alimentos	23
Tabela 2 – Distribuição de licopeno nos tecidos	25
Tabela 3 – Estimativa da incidência, mortalidade e prevalência do cancro da próstata em todo o mundo em 2012.	47
Tabela 4 – Taxa de incidência de tumores malignos (100000 habitantes, Portugal 2010).	48.
Tabela 5 – Indicadores de mortalidade relativos a tumor maligno da próstata, em Portugal (2010 a 2014).	49

Lista de abreviaturas

$^1\text{O}_2$ – Oxigénio singlete

AKT – Proteína quinase B

ARE – Elemento de resposta antioxidante

ATP – Adenosina trifosfato

Bax, Bad, Bim e Fas – Proteínas pró-apoptóticas

Bcl-2 – *B-cell lymphoma 2*

CDK – Quinases dependentes da ciclina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DU145 – Linha celular de cancro da próstata androgénio independente

EGF – Fator de crescimento da epiderme

EURAMIC – *European Multicenter Case-Control Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer Study*

H_2O_2 – Peróxido de hidrogénio

Hep3B – Linha celular de hepatocarcinoma humano

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase

$\text{HO}\bullet$ – Hidroxilo

HPLC – *Standard High-Performance Liquid Chromatography*

IGF's – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IGFBP-1-IGFBP6 – Proteínas ligantes do IGF

Keap1 – *Kelch-like ECH-associated protein 1*

LDL – *Low Density Lipoprotein*

LNCaP – Linha celular de cancro da próstata androgénio dependente

LYC – *Lycopene*

MAP – Proteíno-quinases ativadas por mitógenos

MCF-7 – Linha celular de carcinoma de mama humano

NCI-H226 – Linha celular de carcinoma pulmonar humano

Nrf2 – *Nuclear factor E2-related factor 2*

$\text{NO}\bullet\bullet$ – Óxido nítrico

$\text{O}_2^{\bullet-}$ – Superóxido

ONOO – Peroxinitrito

PC-3 – Linha celular de cancro da próstata androgénio independente

PCA3 – *Prostate Cancer Gene 3*

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinases

PKB – Proteína quinase B

PSA – Antígeno específico da próstata

RAf – Quinase específica para Ser/Thr

RAs – Gene oncogénico humano

Rb – Proteína retinoblastoma

RNS – Espécies reativas de nitrogénio

ROS – Espécies reativas de oxigénio

Rx – Raio-x

SKP2 – *S-phase kinase associated protein 2*

TAC – Tomografia Computorizada

UV – Ultra violeta

VEGF – Fator de crescimento do vascular endotelial

VLDL – *Very Low Density Lipoprotein*

I. Objetivo

O licopeno é um carotenoide fitoquímico existente na natureza que é responsável por conferir a cor vermelha a algumas frutas e vegetais como o tomate, papaia, goiaba e cenoura. Este pigmento natural é sintetizado por algumas plantas e microrganismos, mas não por animais. Adquirido unicamente através da dieta alimentar pode ser detectado no plasma e tecidos humanos após a ingestão de alimentos fontes, dos quais se destaca o tomate e derivados como principais fontes de obtenção na dieta.

Os fitoquímicos são compostos resultantes do metabolismo das plantas, cuja principal função é a de proteção das mesmas. Embora não sejam considerados nutrientes essenciais têm vindo a suscitar um interesse crescente pelo facto de apresentarem uma diversidade de propriedades (antifúngicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas) benéficas para a saúde humana.

O licopeno, o qual será o foco desta dissertação, é um dos vários fitoquímicos existentes que se destaca pelas suas propriedades físico-químicas e biológicas, especialmente relacionadas com o seu papel antioxidante. Estudos têm demonstrado uma associação entre o seu consumo e a prevenção de várias doenças reconhecendo-se o seu papel preventivo na etiologia de doenças cardiovasculares e no cancro, como por exemplo o cancro da próstata, que tem tido um crescimento progressivo de novos casos de ano para ano, sendo de momento a nível nacional o cancro mais frequente no homem, assim como, uma das causas de morte mais comum por cancro.

Estas doenças têm contribuído para que haja um interesse crescente em explorar e estudar fitoquímicos com proteção contra o *stress* oxidativo, que se pensa estar envolvido na carcinogénese.

Assim, esta dissertação tem como objetivo compilar a informação científica disponível até à data relativamente às propriedades fitoquímicas mais relevantes do licopeno, nomeadamente as suas propriedades anticancerígenas e antioxidantes. Para tal, foi efectuada uma revisão através de pesquisa bibliográfica.

II. Metodologia

A elaboração desta dissertação teve por base a revisão de literatura através do levantamento bibliográfico em livros e artigos. A informação expressa neste trabalho foi recolhida principalmente de artigos de revisão, periódicos e livros.

Como motores de busca foram utilizados maioritariamente o PubMed, NCBI (National Center for Biotechnology Information), JN (The Journal of Nutrition), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Google Académico, assim como, alguns sites relacionados como a WHO (World Health Organization), WCRF (World Cancer Research Fund International, entre outros. Nestes motores de busca a pesquisa foi realizada com recurso à língua inglesa e portuguesa através das seguintes palavras-chaves isoladas ou combinadas entre si: licopeno, fitoquímico, propriedades fitoquímicas, antioxidante, cancro, prevenção.

Relativamente à estrutura deste trabalho monográfico, agrupou-se a informação mais relevante essencialmente em 3 capítulos principais, na introdução abordou-se a estrutura química do licopeno, respetivas fontes, biossíntese, farmacocinética e factores que determinam a sua biodisponibilidade no organismo humano. A segunda parte destinou-se à revisão de artigos que demonstram as suas propriedades fitoquímicas do licopeno, assim como, os mecanismos envolvidos e como actuam no nosso organismo. A última parte consistiu num enquadramento teórico ao cancro da próstata, assim como, a revisão de vários artigos que estudam o efeito preventivo do licopeno no cancro da próstata.

1. Introdução

1.1. O Licopeno

O nome “*Licopeno*”, deriva da designação em latim do tomate *Lycopersicum esculentu*. Faz parte dos 600 carotenoides encontrados na natureza, assim como, dos 25 encontrados no plasma e tecidos humanos. É responsável por conferir a cor vermelha a algumas frutas e vegetais, como é o caso do tomate, papaia, cenoura e melancia, embora não esteja presente em morangos e cerejas. (Fani, (s.d.); Wass, (s.d.), p. 72)

Os procedimentos para o seu isolamento foram relatados pela primeira vez em 1910, e a sua estrutura molecular determinada em 1931. (Wass, (s.d.), p. 73) A sua estrutura química (figura 1) responsável por conferir a coloração avermelhada a certos alimentos também é responsável por muitas das suas características biológicas. (Diener & Christian, 2008, p. 4; Shami & Moreira, Lycopene as an antioxidant agent, 2004)

Apesar de ser um carotenoide sem atividade vitamina A, é um potente antioxidante com capacidade de reagir com os radicais livres, especialmente os radicais peróxidos e com o oxigénio molecular. É sintetizado por algumas plantas e micro-organismos, mas não por animais, sendo obtido exclusivamente através da dieta. (Pelissari, Rona, & Matioli, 2008)

Embora não seja considerado um nutriente essencial aos humanos, estudos sugerem que a sua capacidade antioxidante poderá estar associada à prevenção de várias doenças crónicas. (Trejo-Solís, et al., 2013)

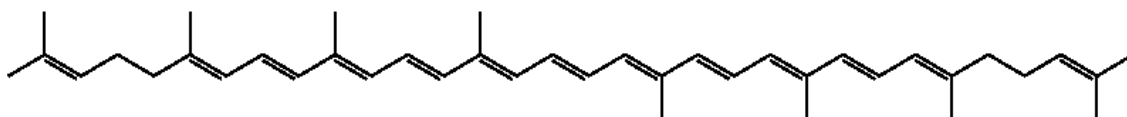


Figura 1 – Estrutura química do licopeno. (retirada de: <https://digichem.wordpress.com/2012/08/09/molecula-do-dia-licopeno/>)

1.2. Propriedades físico-químicas do licopeno

O licopeno é um pigmento carotenóide lipossolúvel de fórmula molecular $C_{40}H_{56}$ e peso molecular de 536,85Da. (Diener & Christian, 2008, p. 4; Shi & Xue, 2008, p. 18)

Possui uma estrutura simétrica e acíclica composta por 13 ligações duplas. Destas duplas ligações, 11 são conjugadas linearmente, o que o torna mais longo que qualquer outro carotenóide. (Shi & Xue, 2008, p. 19) Cada ligação dupla ao reduzir a energia necessária para que os eletrões transitem para estados de energia mais elevados, vai permitir que a molécula absorva comprimentos de onda mais longos, dentro do espectro do visível, que lhe vai conferir a sua cor avermelhada. (Diener & Christian, 2008, p. 4)

Como podemos ver na figura 2, a estrutura acíclica, plana e simétrica do licopeno leva a que este; por falta do anel β -ionona presente em certos carotenóides como é o caso do α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina, não apresente atividade pró-vitamina A. (Fani, (s.d.); Shi & Xue, 2008, p. 17)

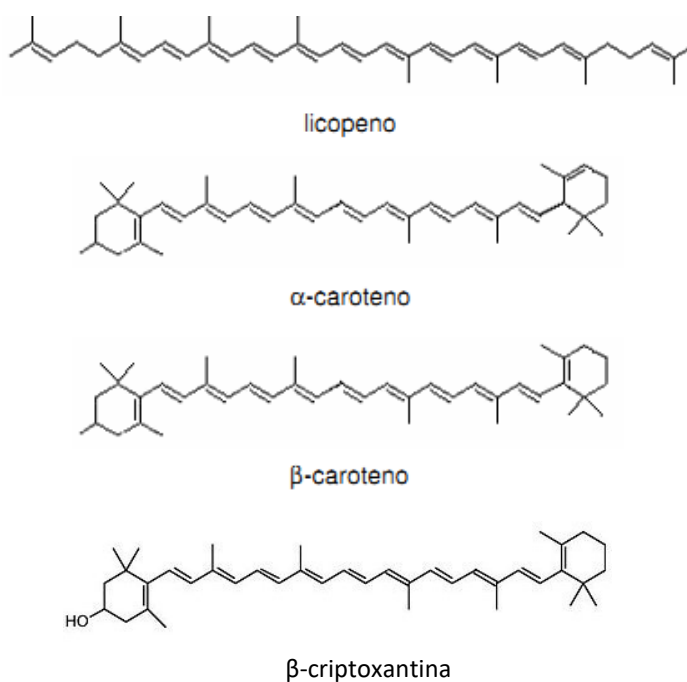


Figura 2 – Estruturas dos carotenóides licopeno, α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina (retirada de: <http://radicaislivresbioquimica.blogspot.pt/2014/11/carotenoides.html>)

No entanto, é considerado um potente antioxidante, funcionando duas vezes melhor que o β -caroteno e dez vezes melhor que o α -tocoferol. (Fani, (s.d.)) A sua capacidade de sequestrar e inativar os radicais livres deve-se à sua estrutura química, sendo esta ação proporcional ao número de ligações duplas conjugadas presentes na molécula. (Shami & Moreira, Lycopene as an antioxidant agent, 2004)

O licopeno é mais solúvel em clorofórmio, benzeno e outros solventes orgânicos que na água onde tende a agregar e precipitar sobre a forma de cristais. (Shi & Xue, 2008, p. 9)

A sua forma mais prevalente é a *all-trans*, que é produzida naturalmente por algumas plantas e micro-organismos fotossintéticos, no entanto, também são encontrados na natureza isómeros *cis* como é o caso do 5-*cis*, 9-*cis*, 13-*cis* e 15-*cis* (figura 3). O licopeno apresenta assim, várias configurações por isomerização, havendo um total de 72 isómeros possíveis. Estas reações de isomerização dão-se aquando a exposição do isómero *trans* a fatores como, luz, temperatura e/ou processos físicos, que são comuns no processamento de tomates frescos nos seus derivados (polpa, pastas, ketchup, sumos, etc). (Diener & Christian, 2008, p. 5) Adicionalmente, devido à sua diferente energia molecular os vários isómeros demonstraram ter diferentes estabilidades ($5\text{-cis} \geq \text{all-trans} \geq 9\text{-cis} \geq 13\text{-cis} > 15\text{-cis} > 7\text{-cis} > 11\text{-cis}$). (Wass, (s.d.), p. 73) A percentagem destes isómeros pode variar nos alimentos naturais, dependendo de vários fatores, sendo que baseado nos resultados obtidos por HPLC (*Standard High-Performance Liquid Chromatography*) podemos afirmar que a quantidade encontrada de isómeros *trans* é significativamente maior do que a *cis*. Cerca de 95% do licopeno presente nos alimentos frescos encontra-se na forma *trans*, no entanto, existem exceções onde é a forma *cis* que surge em maior quantidade.

Um artigo publicado por *Márcia Fani* na revista *Aditivos e Ingredientes*:

...mostrou que a gama de licopeno na forma *trans* em alimentos processados à base de tomate, é altamente variável. Os pesquisadores observaram que os métodos HPLC normais não separavam os isómeros 5-*cis* dos *trans*, o que leva a superestimar o nível dos *trans*. Segundo o estudo, o isómero *trans* em alimentos varia entre 35% e 96% do licopeno total. O isómero 5-*cis*, o mais predominante dos isómeros *cis* e a forma *cis* mais dominante no plasma humano, varia entre 4% e 27%. (Fani, (s.d.), p. 52)

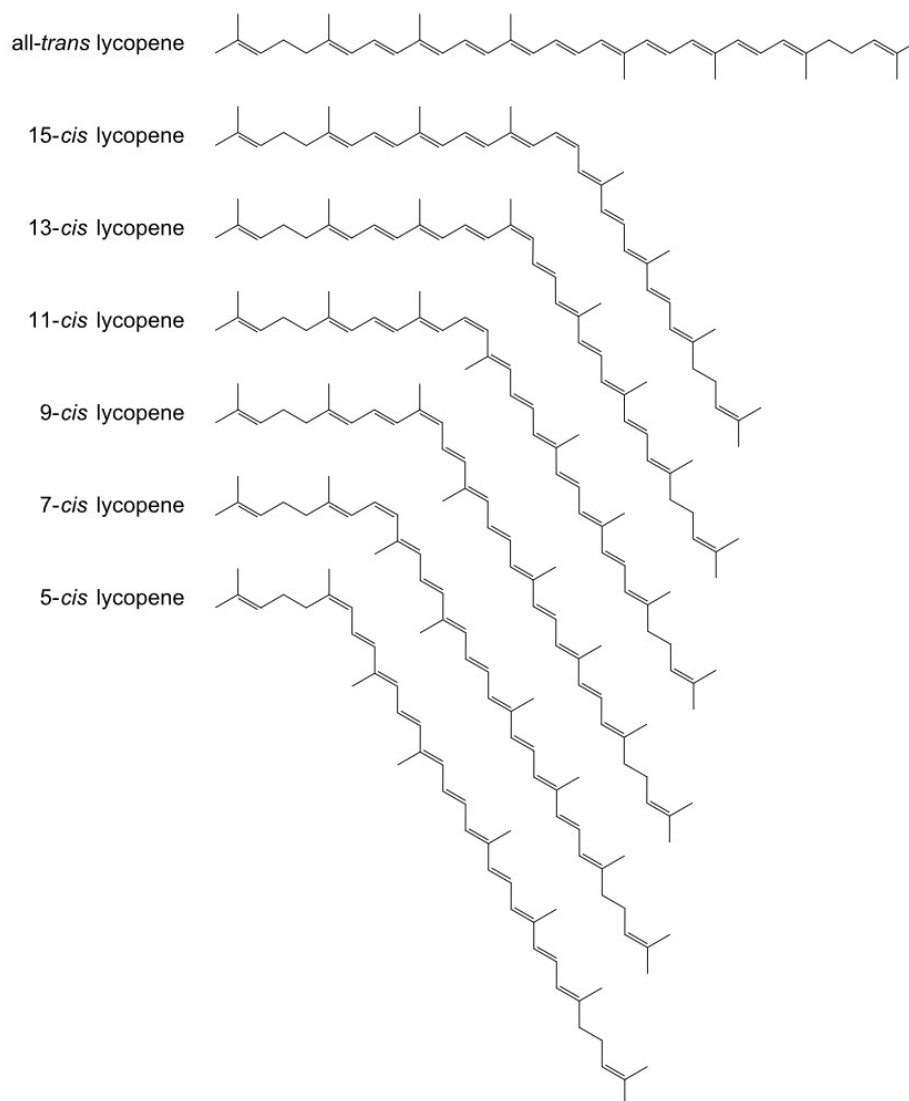


Figura 3 – Estruturas químicas dos diferentes isómeros do licopeno (retirado de: (Sahin, Ali, Sahin, Orphan, & Kucuk, 2017))

Graças às características acima referidas, para além de apresentar muitas atividades biológicas e únicas em mamíferos, também tem um papel importante como intermediário na biossíntese de muitos carotenoides, como o β -caroteno e xantofilas (figura 4), desempenha várias funções na fotossíntese e protege organismos fotossintéticos de danos resultantes de luz excessiva. (Wass, (s.d.), p. 73; Pelissari, Rona, & Matioli, 2008)

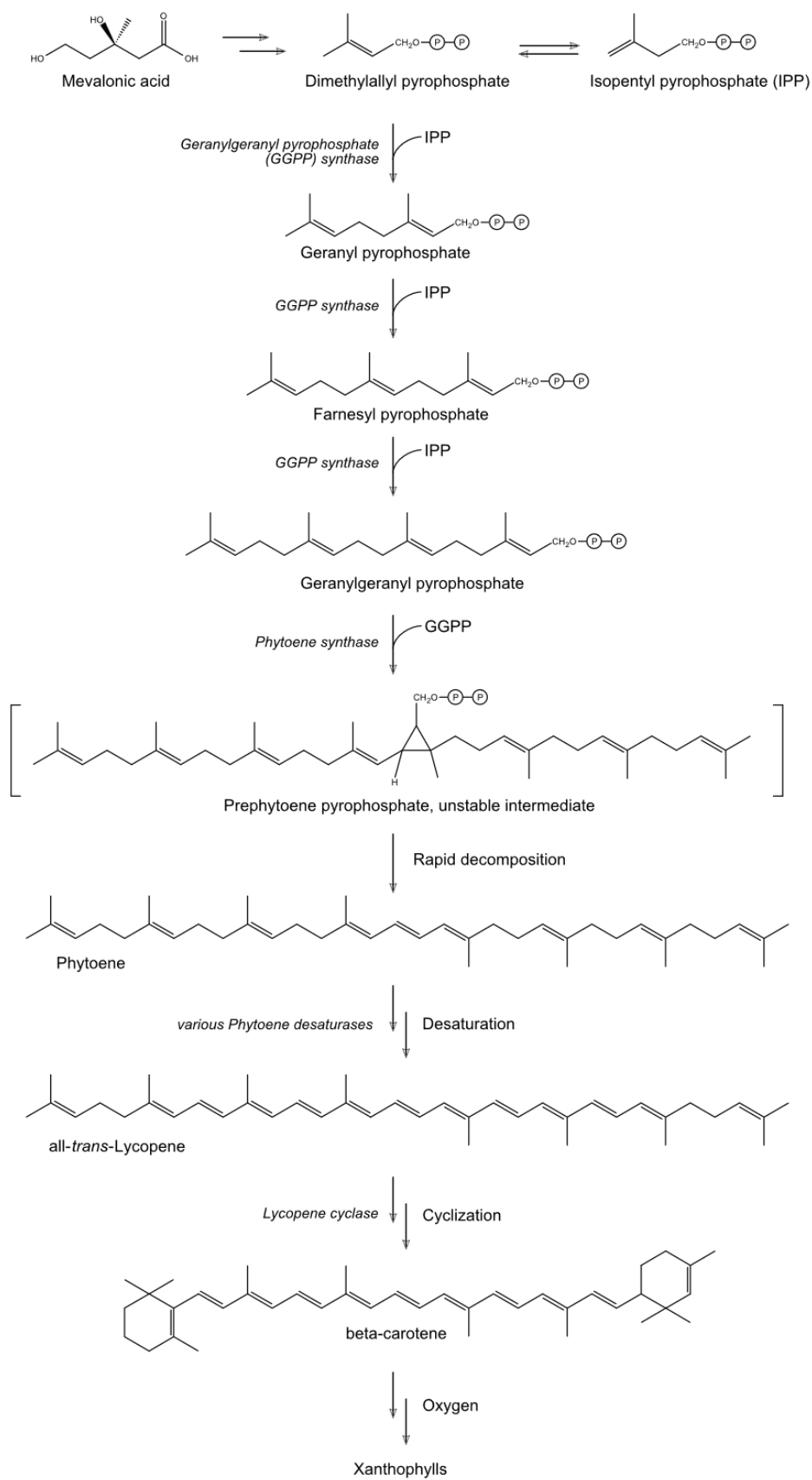


Figura 4 - Licopeno como intermediário na biossíntese de vários carotenoides (retirada de: (Wass, (s.d.))

1.3. Fontes e biossíntese do licopeno

Como carotenoide, o licopeno, é um pigmento natural que é sintetizado por algumas plantas e microrganismos, mas não por animais. Deste modo, uma vez que o organismo humano não é capaz de o sintetizar este é obtido exclusivamente através da dieta alimentar. (Pelissari, Rona, & Matioli, 2008)

É nas plantas eucarióticas e cianobactérias procarióticas que ocorre a biossíntese do licopeno. A síntese, que é semelhante entre ambas assim como as enzimas envolvidas, inicia-se com a conversão do ácido mevalónico em pirofosfato de dimetilalilo, que posteriormente é condensado com três moléculas de pirofosfato de isopentenilo (isómero do pirofosfato de dimetilalilo) dando origem ao pirofosfato de geranilgeranil com vinte átomos de carbono. De seguida, duas moléculas pirofosfato de geranilgeranil combinam-se numa configuração tipo cauda-cauda formando o fitoeno com 40 carbonos que é o primeiro carotenoide precursor da produção de β -caroteno.

O processo consiste em várias etapas de dessaturação onde o fitoeno é convertido em licopeno cujos dois grupos terminais podem ser ciclizados para produzir β -caroteno, que pode então ser transformado numa grande variedade de xantofilas. (Costa & Borém, 2003, p. 94; Wass, (s.d.), p. 74)

O licopeno, ao contrário dos outros carotenoides, pode ser encontrado num número limitado de alimentos. As principais fontes incluem a fruta gac, tomate, melancia, toranja, papaia e goiaba. (Wass, (s.d.), p. 75; Fani, (s.d.); Trejo-Solís, et al., 2013)

A concentração de licopeno varia com o tipo de alimento, para além de que também pode variar dentro do mesmo através da influência de vários fatores, como: variedade, o estado de amadurecimento do fruto, clima, tipo de solo, alterações pós-colheita. (Shami & Moreira, Licopeno como agente antioxidante, 2004) No entanto, apesar de haver alimentos com um teor mais elevado de licopeno, como por exemplo a fruta gac (*mordica cochinchinensis* Spreng), é o tomate e os seus derivados que são considerados as principais fontes de obtenção de licopeno na dieta humana. Daí a maioria dos estudos sobre o licopeno terem por base o tomate e produtos derivados. (Wass, (s.d.), p. 75; Shi & Xue, 2008, p. 18)

Tabela 1 – Conteúdo de licopeno em alguns alimentos (tabela adaptada de: (Wass, (s.d.), p. 75)

Fonte	Peso Húmido µg/g
Gac	2,000-2,300
Tomate cru	8,8-42
Sumo de tomate	86-100
Molho de tomate	63-131
Ketchup	124
Melancia	23-72
Toranja	3,6-34
Goiaba	54
Papaya	20-53
Fruto de roseira	7,8

Segundo vários autores o tomate e produtos derivados (*ketchup*, molho, pasta, sumo) são considerados as principais fontes de obtenção de licopeno na dieta contribuindo com cerca de 85% na ingestão diária. Além disso, são considerados uma importante fonte de carotenoides na dieta humana estimando-se que da ingestão total de carotenoides o licopeno corresponde a 30%-64%, sendo este o mais abundante no tomate com uma concentração que ronda 0.9 to 9.27 mg/100 g (dependendo da espécie e grau de amadurecimento). (Trejo-Solís, et al., 2013; Fani, (s.d.); Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Wass, (s.d.), p. 75)

1.4. Farmacocinética do licopeno

Como já mencionado, o licopeno está disponível através da alimentação sendo que a sua absorção varia entre 10 a 30%. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Fani, (s.d.), p. 52)

O licopeno, assim como outros carotenoides, para ser absorvido requer a sua libertação da matriz vegetal. (Botham & Bravo, 2008, p. 163)

Após a ingestão, o licopeno é transportado por meio de micelas lipídicas formadas pela combinação de ácidos biliares e gorduras obtidas através da dieta com o objetivo de ajudar a solubilizar o licopeno (hidrofóbico) permitindo a sua absorção pela mucosa do intestino delgado, principalmente a nível no duodeno. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Wass, (s.d.), p. 76; Botham & Bravo, 2008, p. 163) Este processo de absorção ocorre de forma passiva, no entanto, ainda pouco se conhece sobre o aproveitamento do licopeno no interior da mucosa. No enterócito, ao contrário do ocorre com outros carotenoides, não é transformado em vitamina A, porém metabolitos oxidativos do licopeno têm sido detetados no soro humano, ainda que desconhecidos os locais e mecanismos de formação envolvidos. (Bettina Moritz, 2006)

Após as micelas saírem do enterócito incorporadas em quilomicrons são secretados no sistema linfático e entram na corrente sanguínea onde os quilomicrons por hidrólise são convertidos em quilomicrons remanescentes que são absorvidos pelo fígado. No fígado, o licopeno é incorporado em lipoproteínas, podendo ser novamente secretado para a corrente sanguínea em VLDL, que são metabolizadas para formar LDL (figura 5). (Botham & Bravo, 2008, p. 163) Posteriormente as lipoproteínas vão transportar as moléculas de licopeno através do plasma de onde são distribuídas e absorvidas de forma passiva por vários órgãos. (Botham & Bravo, 2008, p. 163; Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Bettina Moritz, 2006)

Segundo Diener e Christian (2008) o licopeno pode ser encontrado no plasma em concentrações que variam entre 0.10 a 0.95 $\mu\text{mol/L}$ e em tecidos com grande variação na sua distribuição. Nos tecidos, parece ter concentrações mais elevadas naqueles cujo número de recetores de LDL é maior e com alta absorção de lipoproteínas, como os testículos, próstata, glândulas suprarrenais e fígado.

Os níveis de licopeno no plasma e nos tecidos vão ser influenciados pela dieta diária, tendo sido observado que em pessoas que durante 15 não ingeriram tomate ou derivados os níveis de licopeno nos tecidos desceram significativamente. Para além de que fatores, tais como: idade; consumo de álcool e tabaco; nível de lípidos no sangue; sexo; composição corporal; funcionamento hormonal e presença de outros carotenoides; também têm influência nos níveis plasmáticos de licopeno. (Fani, (s.d.), p. 52)

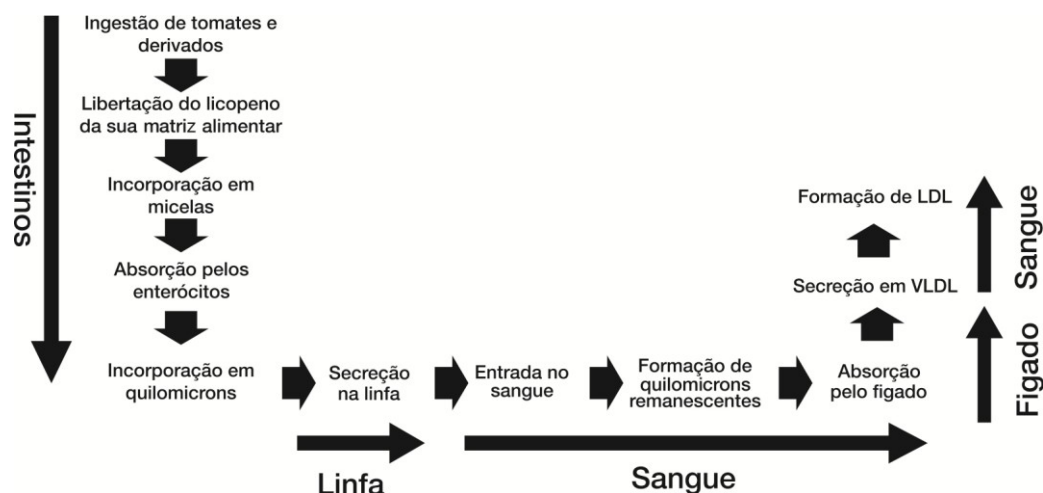


Figura 5 - Etapas da absorção de licopeno em quilomicrons e sua transferência para o sangue em LDL através do fígado. (adaptada de: (Botham & Bravo, 2008, p. 164)

Tabela 2 – Distribuição de licopeno nos tecidos (adaptada de: (Wass, (s.d.), p. 75)

Distribuição de Licopeno	
Tecidos	Peso Húmido nmol/g
Fígado	1,28-5,72
Rins	0,15-0,62
Suprarrenal	1,9-21,6
Testículos	4,34-21,4
Ovários	0,25-0,28
Tec. Adiposo	0,2-1,3
Pulmão	0,22-0,57
Colon	0,31
Mama	0,78
Pele	0,42

1.5. Biodisponibilidade do licopeno

Segundo Moritz e Tramonte (2006) vários estudos mostram que existem diversos fatores que podem interferir na biodisponibilidade do licopeno, tais como:

- Forma isomérica;
- Matriz alimentar;
- Quantidade e tipo de gordura dietética;
- Processo de absorção;
- Interações entre os carotenoides;
- Presença de fibra alimentar;
- Processamento de alimentos fontes.

A biodisponibilidade do licopeno parece estar relacionada com as suas formas isoméricas. Como já mencionado, nos tomates frescos, a sua forma mais prevalente é a *all-trans*, no entanto, a sua biodisponibilidade demonstra ser maior nos produtos processado. Tal acontece pois o aumento de temperatura durante o processamento, induz a isomerização da forma *trans* para a *cis*, parecendo ser esta a forma que melhor é absorvida e a mais encontrada nos tecidos humanos. (Bettina Moritz, 2006; Pelissari, Rona, & Mاتيoli, 2008; Andreassi & Andreassi, 2008, p. 229)

A maior biodisponibilidade do isómero *cis* parece dever-se ao facto do seu comprimento ser mais reduzido e da sua melhor solubilidade nas micelas, ao contrário do que acontece com os isómeros lineares *all-trans* que tendem a agregar-se formando cristais dentro do intestino, reduzindo significativamente a sua absorção pelas micelas. (Andreassi & Andreassi, 2008, p. 229; Fani, (s.d.), p. 52)

Esta maior biodisponibilidade dos isómeros *cis* foi demonstrada num estudo de Boileau et al (1999) que consistiu em alimentar furões com uma alimentação rica em licopeno 5,0% (40mg/kg), sendo que desse $9.0 \pm 2.8\%$ se encontrava na forma *cis*. Foi verificado o conteúdo gástrico e do intestino delegado que continham respetivamente $6.2 \pm 1.1\%$ e $17.5 \pm 5.7\%$ do isómero *cis*, ao passo que, a linfa continha a maior porção com $77,4 \pm 2,2\%$. No mesmo estudo foi também testada a biodisponibilidade *in vitro*, onde foi avaliada a solubilidade de isómeros do licopeno cristalino numa preparação de micelas de ácido biliar, tendo igualmente sido observada a maior biodisponibilidade dos isómeros *cis*. Estes resultados levaram os autores a propor a hipótese desta forma isomérica ser mais solúvel nas micelas de ácido biliar e mais facilmente incorporada nos quilomicrons. Como resultado é possível que o licopeno nos tecidos humanos e animais

exista numa proporção de aproximadamente 50% isómero *cis* e 50% isómero *trans*. (Boileau, Merchen, Wasson, Atkinson, & Jr, 1999; Diener & Christian, 2008, p. 5)

Para além deste estudo, muitos outros também demonstraram a melhoria da biodisponibilidade do licopeno resultante do tratamento térmico. (Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), p. 33; Gärtner, 1997; Stahl, 1992; Wass, (s.d.), p. 75)

A absorção dos produtos processados de tomate é maior por vários motivos. No tomate, o licopeno encontra-se principalmente no tecido do pericarpo, localizando-se no compartimento celular dos cloroplastos. A sua localização intracelular e forte ligação à matriz pode tornar a sua absorção mais difícil. (Diener & Christian, 2008, p. 7; Bettina Moritz, 2006) Deste modo, a libertação do licopeno da matriz vegetal é um passo essencial à sua absorção. (Botham & Bravo, 2008, p. 163) Assim, o processamento de alimentos, como o tomate, que envolve tratamentos mecânicos e/ou térmicos, tem demonstrado aumentar a biodisponibilidade do licopeno. Além de induzirem a transformação do isómero *trans* em *cis*, também promovem a libertação do licopeno da matriz celular, tornando-o mais biodisponível. (Diener & Christian, 2008, p. 7; Bettina Moritz, 2006; Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), p. 33)

Num estudo realizado por Bohm e Bitsch (1999) foi testada a biodisponibilidade do licopeno existente em diferentes matrizes em 22 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 27 anos. Estas foram divididas em 3 grupos, tendo sido todas submetidas à ingestão diária de 5 mg de licopeno durante 6 semanas. Cada grupo recebeu um tipo de suplementação diferente: tomate cru, sumo de tomate e cápsulas de gelatina mole de oleoresina de licopeno de tomate. Os resultados revelaram absorção semelhante entre os grupos suplementados com sumo de tomate e com as cápsulas. Já no grupo suplementado com o tomate cru a absorção foi significativamente menor quando comparado com os outros dois grupos, o que sustenta a hipótese de a presença da matriz afetar a biodisponibilidade do licopeno.

Para além de fatores como a forma isómerica e a matriz, também a ingestão de gorduras juntamente com o licopeno parece aumentar a sua absorção. (Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), p. 33) Para que o licopeno seja absorvido é importante a sua incorporação em micelas de ácidos biliares, cuja formação depende da presença de gordura no intestino. Desta forma, a ingestão de gorduras juntamente com o licopeno vai influenciar a sua absorção devido à maior solubilidade dos isómeros *cis* nas micelas de ácidos biliares facilitando a sua incorporação nos quilomícrons.

(Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), p. 33; Diener & Christian, 2008, p. 7; Botham & Bravo, 2008, pp. 167-168; Pelissari, Rona, & Mاتيoli, 2008, p. 7)

Estudos revelaram concentrações plasmáticas superiores de licopeno após o consumo de tomate cozido com azeite em comparação ao sem azeite. Num outro estudo foi comparado o efeito de três molhos de salada com quantidades diferentes de gordura na absorção de licopeno através da ingestão de salada de tomate cru. Neste também se verificou uma melhor absorção nas saladas cujos molhos continham maior teor em gordura contrariamente às que continham molho com pouco ou nenhuma adição de gorduras em que a absorção foi essencialmente nula. (Botham & Bravo, 2008, pp. 167-168)

O estudo de Botham e Bravo (2008) e de Moritz e Tramonte (2006) sugerem o uso de, no mínimo, 5 a 10 gramas de gordura por refeição para que haja uma melhor absorção.

Além da quantidade também o tipo de gordura presente na dieta parece influenciar a biodisponibilidade de licopeno. Estudos revelaram que refeições ricas em triglicéridos de cadeia média, por serem absorvidos principalmente através da veia porta, levam a uma formação reduzida de quilomícrons após a refeição diminuindo consequentemente a biodisponibilidade do licopeno. (Hof, West, Weststrate, & Hautvast, 2000; Bettina Moritz, 2006)

O consumo de substitutos de gordura e fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia também podem diminuir os níveis de absorção. (Bettina Moritz, 2006)

A presença de alguns tipos de fibras alimentares, como o caso da pectina, podem reduzir a absorção do licopeno por aumento da viscosidade. Um estudo com mulheres jovens (26 a 29 anos) mostrou que a presença de fibras (pectina, guar, alginato, celulose e cereal de trigo) reduz a curva de resposta plasmática de licopeno e luteína cerca de 40% a 74%, sendo que a presença de pectina resultou numa diminuição da absorção do licopeno em cerca de 40%. (Bettina Moritz, 2006)

Horvitz MA, Simon PW e Tanumihardjo SA (2004) realizaram um estudo sobre a absorção do licopeno e β -caroteno da cenoura em humanos tendo concluído que absorção do licopeno da cenoura em comparação com o da pasta de tomate é menor devido à quantidade de fibra existente na cenoura ser maior.

Pesquisas sugerem que a absorção do licopeno também pode ser afetada pela interação com outros carotenoides, por haver uma possível competição na incorporação

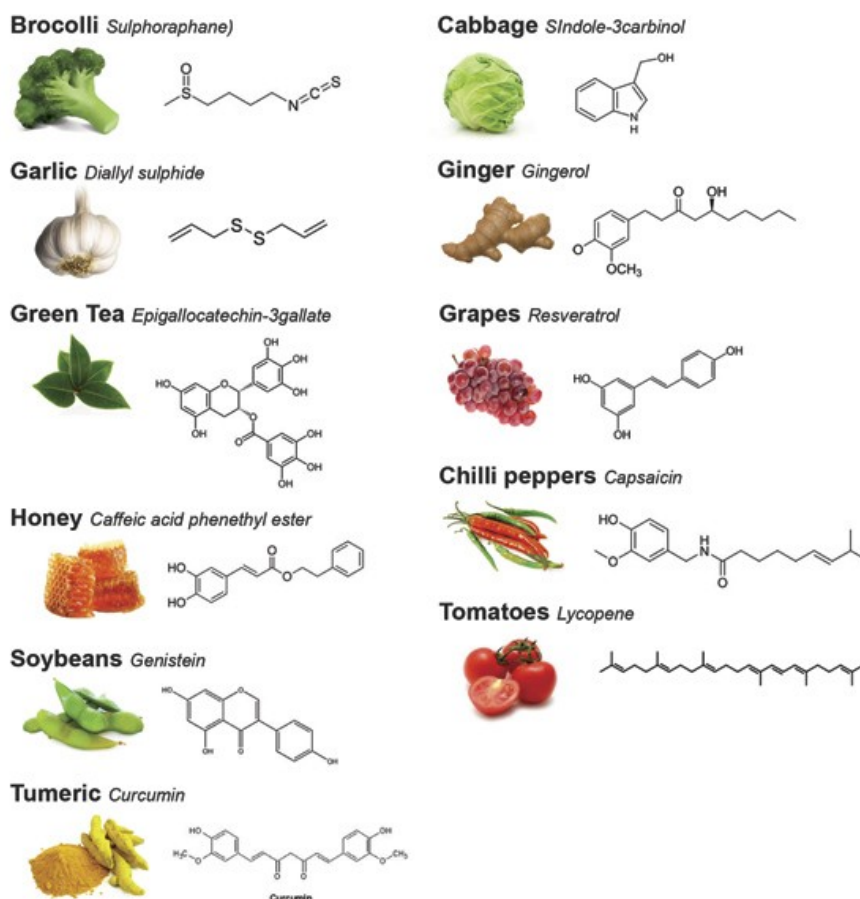
das micelas, na absorção intestinal, transporte linfático ou em mais de um nível. Tal é demonstrado num estudo onde foi avaliada a interação entre o licopeno, a luteína e o β -caroteno tendo-se verificado uma competição na absorção intestinal para incorporação nos quilomícrons. No entanto, suplementação a médio prazo revelou não ter efeitos negativos nos níveis plasmáticos de carotenoides o que sugere a existência de outros mecanismos que se sobrepõem ao efeito negativo da interação de carotenoides na biodisponibilidade. (Bettina Moritz, 2006; Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), pp. 33-34)

O artigo de Botham e Bravo (2008), descreve um estudo onde uma suplementação dietética com 100 mg de β -caroteno por dia durante 6 dias reduziu a quantidade de licopeno nas LDL.

No entanto, alguns estudos tendem a ser contraditórios, havendo autores que sugerem que a absorção do licopeno é efetuada por uma via independente da do β -caroteno. (Bettina Moritz, 2006) Outro estudo mostra um aumento da absorção de licopeno na presença de β -caroteno. (Licopeno fontes e benefícios à saúde, (s.d.), p. 33) Uma possível explicação para estes resultados contraditórios é um estudo referido por Botham e Bravo (2008) que demonstrou que na fase pós-prandial o licopeno compete com a luteína e potencialmente com o β -caroteno para a incorporação na fração de quilomícrons, mas a médio prazo essa competição não afeta a concentração plasmática de licopeno, sugerindo, que pelo menos a curto prazo os carotenoides não interferem entre si em termos de biodisponibilidade podendo ainda usufruir de efeitos sinérgicos.

Existem evidências que sugerem que fatores como a idade também afetam a absorção de licopeno. Um estudo realizado com 400 pessoas mostrou haver uma relação entre concentrações séricas baixas de licopeno com uma idade mais jovem, outros estudos mostraram que o licopeno encontrado em quilomícrons eram 40% mais baixos em indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e 35 anos em comparação com indivíduos com idades entre os 60 e os 75 anos. (Diener & Christian, 2008, p. 8; Botham & Bravo, 2008, p. 169)

Estes compostos têm assim recebido cada vez mais atenção nos últimos anos, já tendo sido identificados e estudados mais de 5.000 fitoquímicos. Estes podem ser classificados quanto à sua estrutura química, em: alcalóides, fitoesteróis, compostos fenólicos, compostos nitrogenados, compostos organosulfúricos e carotenoides. (Baena, 2015)



30

O licopeno, é assim, um dos vários fitoquímicos existentes que faz parte do grupo dos carotenoides. Como já referido pode ser encontrado num número limitado de alimentos sendo o tomate a principal fonte de obtenção de licopeno na dieta humana. (Shi & Xue, 2008, p. 18)

Os primeiros efeitos benéficos foram observados em animais em 1959 e desde de então tem sido amplamente estudado. Inúmeros estudos realizados *in vitro*, animais e humanos publicados, revisões e outras publicações científicas, na sua maioria focadas no licopeno derivado do tomate, revelaram a existência de uma associação entre o seu consumo e a redução de várias doenças crónicas, nomeadamente em doenças cardiovasculares, e também em alguns tipos de cancro. (Story, Kopec, Schwartz, & Harris, 2010; Fani, (s.d.), pp. 52-53)

Pesquisas *in vitro*, utilizando culturas celulares foram as primeiras provas do potencial anticancerígeno do licopeno tendo-se verificado a capacidade deste reprimir a proliferação de células cancerígenas em humanos (leucemia, endometrioma, mama e pulmões). Igualmente estudos em roedores demonstraram o efeito preventivo do licopeno por inibição do crescimento e desenvolvimento de células tumorais, pulmonares, cólon e mamárias. (Fani, (s.d.), p. 53)

Também vários estudos epidemiológicos em humanos revelaram uma relação inversa entre o alto consumo de alimentos fontes de licopeno, elevada concentração plasmática de licopeno e a redução da incidência de doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro especialmente o cancro da próstata, esófago, cavidade oral e cólon. (Antunes & Bianchi, 2008, p. 185; Diener & Christian, 2008, p. 10) Diener e Christian (2008) referem uma análise de 72 estudos epidemiológicos com o fim de relacionar o consumo de tomate e derivados e o risco de contrair cancro. Os cancros examinados nos estudos foram do estômago, cólon, pulmão, boca, esófago, pâncreas, rins, próstata, mama, ovários e cervical. Dos 72 estudos, 57 mostraram uma relação inversa entre o nível de licopeno no sangue e o risco de cancro. Desse total, 35 apresentaram resultados estatisticamente significativos, 22 não significativos e os restantes 15 não encontraram nenhuma associação. Sendo que as associações mais fortes foram encontradas no cancro da próstata, estômago e pulmão.

O seu potencial anticancerígeno está associado ao facto de este ser um potente antioxidante com grande capacidade de proteção contra o *stress* oxidativo, fator que se pensa estar envolvido na patogénese do cancro. (Diener & Christian, 2008, pp. 4-10; Baena, 2015, p. 18)

Embora as propriedades antioxidantes do licopeno sejam tidas como as principais responsáveis pelos seus efeitos biológicos, outros mecanismos também já foram identificados.

A seguinte revisão tem como objetivo apresentar uma visão geral das propriedades fitoquímicas do licopeno, assim como, alguns dos seus potenciais mecanismos de ação.

2.1. Licopeno como agente antioxidante e respetivos mecanismos de ação

Hoje em dia há evidências de que o *stress* oxidativo é um dos fatores de risco implicados em várias doenças, como doenças cardiovasculares, oncológicas, diabetes e osteoporose. Por este motivo, nos últimos anos fitoquímicos, como o licopeno, têm sido estudados em relação ao seu efeito protetor contra o *stress* oxidativo. Dadas as suas propriedades antioxidantes, as quais se destacam entre todas as outras, vários estudos mostram uma associação positiva entre o consumo de licopeno e a prevenção destas doenças. (Antunes & Bianchi, 2008, pp. 184-185; Wass, (s.d.), p. 77)

A formação de radicais livres consiste num processo fisiológico contínuo com a finalidade de cumprir várias funções biológicas. Os mecanismos de geração ocorrem, sobretudo, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma. Estes são produzidos na maior parte sob a forma de espécies reativas de oxigénio (ROS), que quando em concentrações moderadas são benéficos estando envolvidas em processos como: geração de ATP, ativação de genes, fertilização do óvulo, defesa contra infeções, etc. No entanto, situações de desequilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes resultam no chamado *stress* oxidativo. (Ferreira & Abreu, 2007; Barbosa, Costa, Alfenas, Paula, Minim, & Bressan, 2010)

Ferreira e Abreu (2007) definem radical livre como “um átomo ou uma molécula que contém um ou mais eletrões desemparelhados, isto é, tem orbitais com apenas um eletrão”.

Esta configuração, por ser instável, vai torná-lo altamente reativo provocando a oxidação e deterioração de lípidos, proteínas e DNA alterando a sua função normal. O excesso de radicais livres tem sido associado a uma ampla gama de doenças, entre elas, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, artrite e vários tipos de cancro, para além de que tem sido relacionado com o processo de envelhecimento. (Gupta, Srivastava, Agarwal, & Agrawal, 2008, p. 295; Ferreira & Abreu, 2007, pp. 32-33)

O *stress* oxidativo é causado pela produção excessiva de radicais livres, nomeadamente os derivados do oxigénio, espécies reativas de oxigénio (ROS) e os derivados do azoto, espécies reativas de azoto (RNS). A classe mais importante de radicais livres são os derivados do oxigénio, que podem dar origem a diversas espécies reativas que incluem radicais livres como: superóxido ($O_2^{\bullet-}$); hidroxilo (HO^{\bullet}), o mais

reativo e considerado o que mais danos causa a nível do DNA, assim como espécies não radicalares como o oxigénio singlete ($^1\text{O}_2$) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), que apesar de não ser considerado radical livre, tem capacidade de atravessar as membranas celulares apresentando-se potencialmente tóxico para as células. Além disso, o facto de existirem espécies reativas de azoto (RNS), como o óxido nítrico, vai originar a espécie reativa de azoto, peroxinitrito (ONOO), por meio da reação do radical livre óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$) com o superóxido. (Ferreira & Abreu, 2007; Barbosa, Costa, Alfenas, Paula, Minim, & Bressan, 2010; Trejo-Solís, et al., 2013)

Devido à exposição do organismo aos radicais livres e de modo a evitar os danos provocados por estes, o organismo desenvolveu mecanismos de defesa como os antioxidantes. (Ferreira & Abreu, 2007)

Os antioxidantes são definidos por Shami e Moreira (2004) como “qualquer substância que, presente em baixas concentrações, quando comparada a um substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação desse substrato de maneira eficaz.” Assim, o sistema de defesa antioxidante tem como função reduzir e/ou inibir os danos causados pelos radicais livres, podendo ser dividido em enzimático (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, entre outras) ou não-enzimático. O sistema de defesa não-enzimático inclui na sua maioria compostos exógenos, ou seja, compostos obtidos maioritariamente através da alimentação. Como exemplo de antioxidantes exógenos temos: vitaminas, minerais, compostos fenólicos e carotenoides. (Ferreira & Abreu, 2007, pp. 35-36; Barbosa, Costa, Alfenas, Paula, Minim, & Bressan, 2010, pp. 633-635)

Logo, os agentes antioxidantes presentes na nossa dieta assumem um papel importante, na medida em que podem auxiliar o sistema protetor endógeno na redução dos danos oxidativos. O licopeno é um desses agentes exógenos, cujas atividades antioxidantes e mecanismos não-oxidantes podem contribuir para a prevenção de diversas patologias, nomeadamente vários tipos de cancro, através da modulação de diversos processos bioquímicos envolvidos na carcinogénese. Apesar de ser um carotenoide sem atividade pró-vitamina A é conhecido como um fitoquímico com potentes propriedades antioxidantes sendo considerado aquele com maior capacidade supressora de radicais livres, principalmente os derivados do oxigénio. (Trejo-Solís, et al., 2013; Shami & Moreira, Licopeno como agente antioxidante, 2004; Pelissari, Rona, & Matioli, 2008)

Trejo Solis et al. (2013) refere que “os efeitos potencialmente benéficos do licopeno incluem: a inibição da ativação da carcinogénese, proliferação, angiogénese,

invasão e metástases, o bloqueio da progressão do ciclo celular tumoral e a indução da apoptose através de alterações em várias vias de sinalização.”.

Holzapfel et al. (2013) refere que a comparação direta entre o licopeno, γ -caroteno e β -caroteno, mostrou que a capacidade de extinguir o oxigénio aumenta com a abertura do anel β -ionona. Tal pode dever-se ao facto de possuir um nível mais baixo de energia o que facilita a transferência de energia do oxigénio excitado para a molécula de licopeno. Também menciona que a maior ou menor capacidade de capturar oxigénio está relacionada com os seus isómeros, sendo o 5-*cis* o mais potente seguido do 9-*cis* e o *all-trans* o menos.

A sua atividade antioxidante é exercida através de vários mecanismos. Tem capacidade de reagir com espécies não-radicaais, como o oxigénio singlete $^1\text{O}_2$, evitando os danos que este causa no organismo através da oxidação de ácidos gordos insaturados, aminoácidos ou ácidos nucleicos, como mostra a reação indicada abaixo (figura 7). (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Trejo-Solís, et al., 2013)

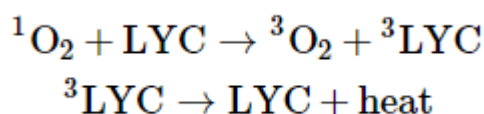


Figura 7 – Reação de eliminação do oxigénio singlete. (retirada de: (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

Através da reação com o oxigénio singlete $^1\text{O}_2$, o licopeno ganha energia atingindo o estado tripleto, que é libertada através de energia térmica. Imediatamente após a molécula voltar ao seu estado normal, outro ciclo de extinção de $^1\text{O}_2$ pode ocorrer sendo que cada molécula de licopeno tem capacidade de eliminar cerca de 1000 moléculas de $^1\text{O}_2$. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

Outro mecanismo é a sua capacidade de reagir com radicais livres. Estudos relatam que o licopeno tem capacidade de proteger as células da peroxidação lipídica por inativação dos radicais peroxilo resultantes da reação de ROS com os lípidos membranares. (Trejo-Solís, et al., 2013; Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; Ferreira & Abreu, 2007, p. 34)

Além disso, estudos *in vivo* sugerem que o licopeno atua reparando radicais derivados das vitaminas E e C, através da seguinte reacção (figura 8):

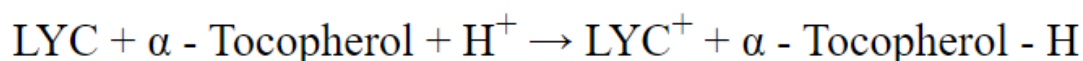


Figura 8 – Reparação dos radicais derivados das vitaminas E e C pelo licopeno (retirada de: (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013))

Mais estudos *in vivo* mostraram que danos causados ao DNA mitocondrial por formação de ROS através da radiação UV são parcialmente bloqueados pela ingestão de molhos de tomate ricos em licopeno. Estudos *in vitro* onde foram induzidos danos oxidativos ao DNA através de um quelante de ferro revelaram um efeito protetor do licopeno contra os mesmos. (Trejo-Solís, et al., 2013)

2.2. Regulação do elemento de resposta antioxidante (ARE)

Para além das reacções com os radicais livres, estudos evidenciam que o licopeno tem um papel na regulação do elemento de resposta antioxidante (ARE) por indução de enzimas antioxidantes e enzimas de destoxificação de fase II. O principal regulador do ARE é o fator de transcrição Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) que se encontra inativo no citoplasma por ligação à proteína Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*). Este fator é ativado por alterações ao estado *redox* da célula, assim como, também pelo licopeno. Após a quebra da ligação, o fator Nrf2 ativado vai ligar-se ao ARE, ativando os genes que codificam as enzimas de fase II e as enzimas antioxidantes que incluem a glutathione S- transferase, superóxido dismutase, quinona redutase, entre outras, que desempenham papéis fundamentais na defesa celular contra os efeitos dos ROS. (Trejo-Solís, et al., 2013; Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

Num estudo referido por Trejo-Solís, et al. (2013) “a administração de licopeno (2,5 mg/kg) pode suprimir significativamente o cancro do estômago *in vivo* por redução da peroxidação lipídica, aumento dos níveis de vitamina C e E (antioxidantes), redução da glutathione e aumento da circulação de enzimas glutathione-dependentes, como a

glutathione peroxidase, glutathione reductase e glutathione S-transferase.”. No entanto, Holzapfel et al (2013) demonstrou num estudo *in vitro* que parecem ser os produtos derivados da oxidação do licopeno e não a molécula intacta os responsáveis pela estimulação do sistema ARE. Esta oxidação é descrita como uma reação natural do metabolismo do tomate ou resultante do tratamento térmico do tomate. Contudo, apesar de estarem presentes no tomate, soro e tecidos humanos, por ser numa quantidade muito reduzida em comparação com o composto original a sua contribuição acaba por ser insignificante *in vivo*. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Huttmacher, 2013)

2.3. Ação do licopeno em fatores de crescimento

Vários fatores de crescimento como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF's), fator de crescimento do vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento da epiderme (EGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) têm um papel ativo na carcinogénese e metástases. Resultados de vários estudos sugerem que o licopeno tem capacidade de inibir o processo carcinogénico por inativação dos vários fatores de crescimento. As proteínas IGFs, por exemplo, são fatores de crescimento com um papel importante na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose. A ligação desta ao seu recetor vai ativar as vias de sinalização quinase PI3K / AKT / PKB e Ras / Raf / MAP que regulam vários processos biológicos como a progressão do ciclo celular, sobrevivência celular e transformação. As IGFs são sequestradas na circulação por proteínas de ligação (IGFBP-1-IGFBP6) que regulam a ligação de IGFs aos recetores. No cancro da mama (MCF-7) e células pulmonares (NCI-H226) o licopeno reduziu os níveis de IGF-1 e aumentou as IGFBPs. Outros estudos que relatam uma relação entre a suplementação com licopeno e uma redução do IGF-1 e aumento das proteínas ligantes de IGF-1 sugerem uma possível redução do risco de cancro colo-rectal, próstata e mama. (Trejo-Solís, et al., 2013)

2.4. Efeitos do licopeno no ciclo celular e apoptose

O licopeno evidencia ter um papel no bloqueio da progressão do ciclo celular tumoral, assim como, na apoptose. Alguns estudos têm demonstrado a inibição da proliferação de vários tipos de células cancerígenas por atuação em diferentes fases do ciclo celular. Um desses exemplos foi um estudo que relatou que o crescimento das células do hepatocarcinoma humano (Hep3B) foi significativamente inibido por bloqueio do ciclo em fase G0 / G1 e S. Estudos evidenciam que a capacidade do licopeno conseguir induzir o bloqueio do ciclo celular desde a fase G1 à S, provavelmente deve-se ao facto deste provocar uma redução da expressão de proteínas reguladoras do ciclo celular, tais como ciclinas D1 e E, as quinases dependentes da ciclina 2 e 4 (CDK2 e 4) e redução da fosforilação da proteína Rb. Para além disso, o licopeno mostrou aumentar os níveis dos inibidores das quinases dependentes de ciclina (CDK) p21 e p27 e o supressor de tumor p53, além de reduzir os níveis de SKP2 (S-phase kinase associated protein 2). Também demonstrou promover a apoptose quer por diminuição do nível de proteínas anti-apoptóticas, como a Bcl-2, quer pelo aumento de proteínas pró-apoptóticas, como as Bax, Bad, Bim e Fas. (Trejo-Solís, et al., 2013)

2.5. O Licopeno e as doenças cardiovasculares

Algumas evidências sugerem que a capacidade antioxidante do licopeno, bem como mecanismos não oxidantes, também têm um papel importante na redução de doenças cardiovasculares. A oxidação da LDL, parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de aterosclerose. Esta peroxidação lipídica verificou-se mais elevada em voluntários que fizeram uma dieta livre de licopeno durante 2 semanas, o que levou a um nível sérico baixo de licopeno. No entanto, Verghese et al (2008) menciona não haver unanimidade, referindo tanto estudos que demonstram uma associação entre níveis elevados de licopeno com uma redução no risco de enfarto do miocárdio como estudos que não demonstram esta relação. A *European Multicenter Case-Control Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer Study (EURAMIC)*, após ter examinado o conteúdo de carotenoides em amostras de tecido adiposo, que acumula carotenoides a longo prazo, descobriram que os homens que tinham maiores concentrações de licopeno no tecido adiposo apresentavam uma redução

de 48% no risco de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com homens que tinham uma concentração menor de licopeno. Numa parte do mesmo estudo realizado no centro de Málaga foi registado uma redução de 60% no risco de enfarte do miocárdio em participantes com maiores concentrações de licopeno. Para além da concentração de licopeno no tecido adiposo, também a sua concentração no plasma está associada à diminuição do risco de doenças coronárias. (Verghese, Sunkara, Shackelford, & Walker, 2008, pp. 243-271)

Alternativamente, o licopeno apresenta alguns mecanismos não-antioxidantes que parecem também ter um papel protetor, como a inibição da enzima responsável na síntese do colesterol, 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase); redução da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas, prevenção da agregação plaquetária; formação de trombos e supressão do fator de crescimento do tecido celular endotelial. (Verghese, Sunkara, Shackelford, & Walker, 2008, pp. 243-271; Fani, (s.d.))

Pelas propriedades que apresenta, o licopeno, tem sido cada vez mais estudado demonstrando ter influência como agente na prevenção de várias doenças, especialmente as oncológicas. O interesse no licopeno e no seu potencial papel protetor sobre a carcinogénese começou em 1986, despoletado por um estudo de Giovannucci (1995) que decorreu entre 1986 e 1992 onde se demonstrou uma relação inversa entre a ingestão de licopeno e a incidência do cancro da próstata. (Shami & Moreira, Licopeno como agente antioxidante, 2004)

O cancro da próstata, tem tido um crescimento progressivo de novos casos de ano para ano, sendo de momento o cancro mais frequente no homem a nível nacional, assim como, uma das causas de morte mais comum por cancro. (Portugal doenças oncológicas em números - 2015, 2016) Por esse motivo achou-se pertinente, para além do objetivo inicial de dar a conhecer os benefícios e as funções deste fitoquímico no nosso organismo, abordar o seu efeito preventivo no cancro da próstata através da compilação da informação veiculada em vários artigos científicos.

3. O cancro da próstata

A próstata é uma glândula que faz parte do sistema reprodutor masculino, apresenta uma forma arredondada com dimensões semelhantes à de uma noz (aproximadamente 3 cm de altura, 4 cm de comprimento e 22 cm de largura) e com peso entre 15 a 20 gramas. Situa-se entre a bexiga e o pavimento pélvico e é atravessada pela parte inicial da uretra, localizando-se à frente do reto e atrás e por baixo do púbis. Anatomicamente é formada por quatro zonas distintas, a zona central (que corresponde a 25% do órgão e rodeia os canais ejaculadores), a zona de transição (5% a 10% da próstata normal e onde ocorre o aumento benigno da próstata), zona periférica (70% da próstata e onde mais frequentemente se originam os tumores malignos) e estroma fibromuscular anterior (parte composta por tecido muscular e fibroso não glandular). Esta é responsável pela produção do fluido prostático o qual juntamente com o líquido proveniente dos testículos (que contém espermatozóides), o das vesículas seminais (produtoras da maior parte do esperma) e o de outras glândulas mais pequenas, constituiu o sémen ou esperma. (O que é a Próstata e para que serve este órgão?, 2017; Cancro da próstata tudo o que precisa saber, p. 8)

O líquido prostático que corresponde a 40% a 50% do esperma, tem como função biológica manter as características normais do esperma através da sua constituição rica em nutrientes e enzimas que confere proteção de forma a garantir a sobrevivência dos espermatozóides. (Tonon & Schoffen, 2009)

A próstata, como qualquer outro órgão do nosso corpo, pelo facto de ser formada por células em constante divisão, está sujeito a sofrer um crescimento celular anormal. O cancro da próstata, é deste modo, nada mais do que um crescimento descontrolado, anormal e desordenado resultante de um mau processo de divisão celular. Os genes responsáveis por este processo de divisão e morte celular por vezes podem sofrer mutações, as quais, podem originar o aumento da proliferação celular ou inibição do sinal para a morte celular, acabando por formar massas denominadas de tumores. Os tumores malignos (cancro) da próstata, caracterizam-se pelo seu crescimento descontrolado podendo invadir através da corrente sanguínea ou linfática tecidos próximos ou distantes dando origem a metástases. (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, p. 15) Estes podem ser constituídos por diferentes tipos celulares, sendo que os vários tipos de cancro da próstata são designados de acordo com a tipologia das

células que constitui o tipo de cancro. Na maioria dos casos trata-se de um tumor designado por adenocarcinoma, que representa cerca de 95% de todos os tumores da próstata. As células que compõem este tumor parecem ter origem semelhante às células glândulares (constituintes da próstata normal), mas, que a determinada altura, o seu número pode aumentar rapidamente em relação às restantes células deste órgão devido a multiplicarem-se descontroladamente ou morrerem menos. Os outros tipos de tumores são muito mais raros (1% dos casos), podendo tratar-se de carcinomas de pequenas células ou de sarcomas (tumores cujas células têm outra origem e características).

Dentro do adenocarcinoma, o mais comum, podemos ainda diferenciar os tumores quanto à sua “agressividade”. Quanto mais parecidas as células do tumor forem às células normais da próstata (ou seja, quanto mais “bem diferenciadas” forem estas células) menos agressivo será o tumor, já quando ocorre o contrário, quantos mais díspares as características das células tumorais das células normais da próstata (mais “indiferenciado” será o tumor), mais grave e rápida será a sua evolução. Assim, esta diferença de comportamento pode manifestar-se através de uma maior tendência para se desenvolver localmente ou se disseminar para outros órgãos, através de metástases. (Dias, 2014, pp. 43-44)

Este cancro distingue-se dos outros tumores malignos, na maioria dos casos, pela sua evolução lenta e discreta, o que faz com que os sintomas se manifestem, por vezes, numa fase já tardia levando a que na maioria dos casos a doença só seja detetada numa fase já avançada. (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, p. 15) Geralmente manifesta-se inicialmente através de distúrbios urinários consequência da anatomia da glândula. Estas perturbações da micção, (incapacidade em urinar e em pequenas quantidades; micção muito frequente, sobretudo à noite; dor; incontinência e hematúria) apesar de poderem estar igualmente relacionadas com patologias benignas, como a hiperplasia benigna da próstata, devem ser de imediato referidas ao médico para despiste de tumor maligno, pois se for esse o caso, é muito provável que já se encontre numa fase avançada. Para além destes sintomas, podem existir outros menos frequentes como, dor constante na parte inferior das costas, quadris e parte alta dos músculos, dor ao ejacular, presença de sangue no sémen, assim como, sintomas que se podem manifestar noutros órgãos, afastados da próstata, provocados por metástases. Tardamente, podem surgir dores lombares intensas por compressão da medula (causadas por metástases nas vértebras ou fraturas ósseas consequentes das metástases), emagrecimento, fadiga, fraqueza e cansaço, consequente de anemia, frequente nestes

doentes. Em casos mais raros, podem surgir sintomas resultantes de metástases no cérebro, fígado, pulmão, entre outros. (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, p. 20; Sintomas do cancro da próstata; Dias, 2014, pp. 57-59)

Devido à sua evolução silenciosa, e porque quando já existe manifestação de sintomas é muito provável que o tumor já se encontre numa fase avançada, a Associação Europeia de Urologia sugere que a primeira determinação seja realizada aos 40 anos com posteriores avaliações regulares para despiste da doença mesmo antes de quaisquer sintomas. (Norma nº 060/2011, 2017, p. 11)

O seu diagnóstico, que quanto mais precoce melhor os resultados do tratamento e o prognóstico da doença, pode ser feito através dos seguintes exames médicos.

Um exame digital, através da palpação por toque retal, que permite avaliar as características da próstata como a dimensão e volume, consistência, assim como, a existência de alguma área irregular, dura ou dolorosa que possa ser um possível indício de cancro. Ou através de um PSA ou Antígeno Específico da Próstata que se trata de uma análise para detetar uma glicoproteína produzida pela próstata, cuja função é a de liquefazer o esperma. Esta pode ser encontrada no esperma, nas células da próstata e no sangue periférico. Desta forma, é possível medir os níveis de PSA através de uma simples análise sanguínea, cujos valores permitem diferenciar se estamos na presença de um aumento benigno da próstata ou de cancro. Apesar de o PSA ser um dos melhores marcadores tumorais, este não é específico, ou seja, o seu aumento não é indicativo exclusivo de cancro da próstata. Assim, se o valor estiver aumentado este implica uma confirmação através de uma biopsia, uma vez que o doente é suspeito de ser portador de um cancro. No entanto, existem situações, além do cancro, que podem elevar os valores da análise, como por exemplo, uma prostatite (aguda ou crónica), hiperplasia benigna da próstata, episódio de retenção urinária, infeção urinária ou genital, a realização de uma biopsia, cirurgia ou endoscopia à próstata. Atualmente um valor do PSA que era considerado suspeito tem de ser avaliado tendo em conta outras variáveis, porque cada caso é único. De modo a complementar o PSA, pelo facto de não ser uma análise 100% fidedigna, surgiram novos métodos com o fim de melhorar a especificidade e sensibilidade da análise e diminuir os falsos negativos e falsos positivos.

Dentro dos novos métodos temos alguns exemplos como:

- A relação entre PSA livre e o PSA total, que consiste, como o nome indica, na relação entre o PSA complexado (PSAc – parte que circula no sangue ligado a proteínas), o PSA livre (PSA_l - parte que circula livre no sangue) e o PSA total (PSA_t – soma do

PSAc e PSAI, que é o determinado na análise de rotina do PSA) com o objetivo de fornecer mais informação em relação ao maior ou menor risco de estarmos em presença de um cancro.

- O PSA em função da idade que surgiu pela necessidade de adaptar o valor do PSA à idade do doente, uma vez os valores de PSA aumentam naturalmente com o avançar da idade.

- A Densidade do PSA que resulta da correlação entre o valor de PSA e o tamanho da próstata, quanto maior a densidade maior a suspeita de cancro.

- A determinação da Velocidade do PSA que se baseia na avaliação de doseamentos repetidos com o fim de detetar alterações da concentração de PSA ao longo do tempo, sendo que um aumento brusco pode ser indicativo de um tumor maligno.

- O PSA da Zona de Transição, semelhante à densidade, mas que correlaciona apenas o volume de uma zona específica da próstata com o valor do PSA.

Para além destes exemplos estão em investigação outros métodos que utilizam “marcadores” urinários, sanguíneos, espermáticos, histológicos e genéticos com o objetivo de melhorar o diagnóstico, contudo, ainda nenhum se revelou suficientemente vantajoso para utilização na prática clínica diária.

Na presença de um toque retal anormal ou valores elevados de PSA, o diagnóstico só poderá ser confirmado através de uma biopsia à próstata. Ainda assim, o médico, pelo facto de se tratar de um procedimento bastante invasivo, pode pedir previamente outros exames complementares, tais como uma análise à urina, para avaliar a presença de sangue ou do marcador PCA3 (*Prostate Cancer Gene 3*), ou uma ecografia prostática transrectal baseada na criação de imagem através de ultrasons. Uma vez que se confirme um resultado positivo através da biopsia existem exames que podem determinar a dimensão da doença, tais como, uma cintigrafia óssea (para despiste de metástases ósseas), ressonância magnética nuclear (para avaliação mais rigorosa da eventual extensão ou planificação da cirurgia) ou uma tomografia computadorizada ou TAC (útil apenas para diagnóstico de adenopatias ou metástases dos tecidos moles). Em alguns casos particulares, podem ser solicitados outros exames (ecografia abdominal, renal, Rx ou TAC ao tórax) a fim de esclarecer determinados aspetos ou características da doença no caso de, por exemplo, surgirem sintomas menos habituais ou alterações nas análises de rotina. (Exames da próstata; Cancro da próstata tudo o que precisa saber, pp. 21-24)

Uma vez confirmada a existência de um cancro da próstata, existem duas classificações, uma de acordo com o grau e outra de acordo com o estágio, que possibilitam valorizá-lo de maneira a decidir qual o tratamento mais adequado e estipular o seu prognóstico. De acordo com o grau existe uma classificação de tumores da próstata “Classificação de Gleason” com base numa escala que estima o grau de agressividade do tumor. Esta classificação foi desenvolvida pelo médico norte-americano Donald F. Gleason, especialista em Anatomia Patológica, que é realizada em função das características histológicas das células classificando-as de acordo com a biopsia. Consiste em comparar as células normais com as células diferentes numa classificação de 1 a 5, em que as duas populações de células ou grupos de células mais frequentes no tumor são somadas (por exemplo: 3+3=6). Assim sendo, os graus iniciam-se de 2 a 6 (não pode existir grau 1, uma vez que a soma de 1+1=2) que indicam baixa agressividade das células cancerígenas (semelhantes às células normais), grau 7 indica agressividade intermédia e graus de 8 a 10 indicam agressividade elevada (células cancerígenas muito diferentes das normais) De acordo com o estágio, é utilizada a classificação TNM, que se refere à dimensão do cancro, em que T representa tumor primário, N determina a existência de gânglios afetados e M a presença de metástases. A cada categoria T,N ou M é atribuído um número que podem descrever o tamanho e/ou a disseminação da doença. (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, pp. 21-26) (Dias, 2014, p. 44)

Relativamente aos tratamentos existentes, uma vez que cada caso é um caso, há a necessidade de os adequar de forma individual a cada doente. Por isso, vão variar tendo em conta fatores como as características da neoplasia, o estado geral do doente, a qualidade de vida, assim como, os efeitos secundários do tratamento. Atualmente, as modalidades terapêuticas disponíveis e universalmente aceites passam pelo seguimento e controlo do tumor quando muito limitado e de baixa agressividade, pela cirurgia, braquiterapia, crioterapia e radioterapia externa, e por hormonoterapia e quimioterapia como tratamentos complementares. (Tratamentos) (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, pp. 27-37)

3.1. Fatores de risco

Segundo o *National Cancer Institute*, “não é possível saber com exatidão o porquê de uma pessoa desenvolver cancro e outra não”, no entanto, para o seu desenvolvimento existe uma série de alterações a nível celular, como: falha na estimulação da apoptose, defeitos na reparação do DNA, descontrolo do crescimento celular, metástases, entre outras, que podem surgir devido a fatores endógenos ou exógenos.

Vários estudos têm mostrado que certos fatores podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de cancro. (Risk factors for cancer, 2015; Fernández, 2015, pp. 29-36) Deste modo, o *National Cancer Institute* define que, qualquer coisa que aumente a probabilidade de desenvolver uma doença, como o cancro, é designada de fator de risco. (NCI dictionary of cancer terms)

Dada a sua elevada frequência, todos os homens podem vir a sofrer da doença, contudo, apesar de não serem totalmente conhecidas as causas existem vários fatores associados que podem aumentar o risco, denominados fatores de risco.

Dos vários fatores de risco destacam-se, como principais, a idade, dado que a maioria dos casos (70%) ocorre em indivíduos com idade superior a 65 anos e a história familiar, uma vez que em cerca de 15% dos casos existe antecedentes de cancro da próstata na família. Um indivíduo que tenha um ou dois familiares em primeiro grau com cancro da próstata tem mais probabilidade de sofrer desta doença, especialmente se diagnosticada antes dos 55 anos. O risco é maior quanto maior o número de familiares próximos com a doença, pois significa que existe uma predisposição genética à sua ocorrência.

Apesar de considerados como fatores principais, sabe-se que também existe um risco acrescido em homens de raça negra, que apresentam maior probabilidade de serem diagnosticados e de apresentarem a forma mais agressiva da doença. Não se sabe se por influência genética, ambiental ou ambas (dados referentes em populações estudadas nos Estados Unidos da América). Alguns estudos também indicam que há fatores hormonais que contribuem para o desenvolvimento da doença. Para além destes exemplos temos fatores ambientais, tabagismo, alimentação, obesidade e sedentarismo que são fatores de risco comuns ao desenvolvimento de qualquer tipo de cancro. (Cancro da próstata tudo o que precisa saber, p. 18) (Dias, 2014, p. 45; Cancro da próstata factores de risco, 2017)

3.2.Epidemiologia do cancro da próstata

O cancro da próstata constitui atualmente uma das grandes preocupações a nível de saúde pública, posicionando-se como o quarto cancro mais comum em ambos os sexos e o segundo mais comum no homem a nível mundial.

A *World Cancer Research Fund International* registou, em 2012 mais de 1,1 milhão de casos, o que representa cerca de 8% de todos os novos casos de cancro em todo o mundo e 15% nos homens. (world wide data)

A nível mundial podemos verificar que existem variações na incidência e mortalidade do cancro da próstata, que são influenciadas por vários fatores como economia, etnia, dieta, genética, entre outros.

Relativamente à incidência, esta apresenta uma maior taxa em países desenvolvidos (742.000 casos em 2012) comparado com os países em desenvolvimento (353.000 casos em 2012), em grande parte devido ao aumento da disponibilidade dos métodos de diagnóstico para despiste, que levam à deteção de muitos casos ainda assintomáticos que de outro modo permaneceriam despercebidos. A prevalência é maior em países como a Austrália/Nova Zelândia, América do Norte e Europa Ocidental, bem como, em países menos desenvolvidos como Caraíbas, África meridional e América do Sul e menor nos países asiáticos.

Já na taxa de mortalidade há uma menor variação a nível mundial, uma vez que os testes de diagnóstico têm uma maior influência na variação da incidência mas não na mortalidade. Assim, em 2012 o número de mortes foi maior nos países menos desenvolvidos (165.000 casos) e menor nos desenvolvidos (142.000 casos), sendo visível que os valores não diferem muito entre si. O que o torna responsável por aproximadamente 307.000 mortes, colocando-o como a quinta principal causa de morte por cancro no homem (6,6% do número total de mortes masculinas). (tabela 3 e figura 9)

Tabela 3 - Estimativa da incidência, mortalidade e prevalência do cancro da próstata em todo o mundo em 2012. (retirada de: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1095	307	3858
More developed regions	742	142	2871
Less developed regions	353	165	987
WHO Africa region (AFRO)	52	37	135
WHO Americas region (PAHO)	413	85	1539
WHO East Mediterranean region (EMRO)	19	12	47
WHO Europe region (EURO)	420	101	1513
WHO South-East Asia region (SEARO)	39	25	123
WHO Western Pacific region (WPRO)	153	46	499
IARC membership (24 countries)	791	157	2998
United States of America	233	30	980
China	47	23	104
India	19	12	64
European Union (EU-28)	345	72	1277

International Agency for Research on Cancer

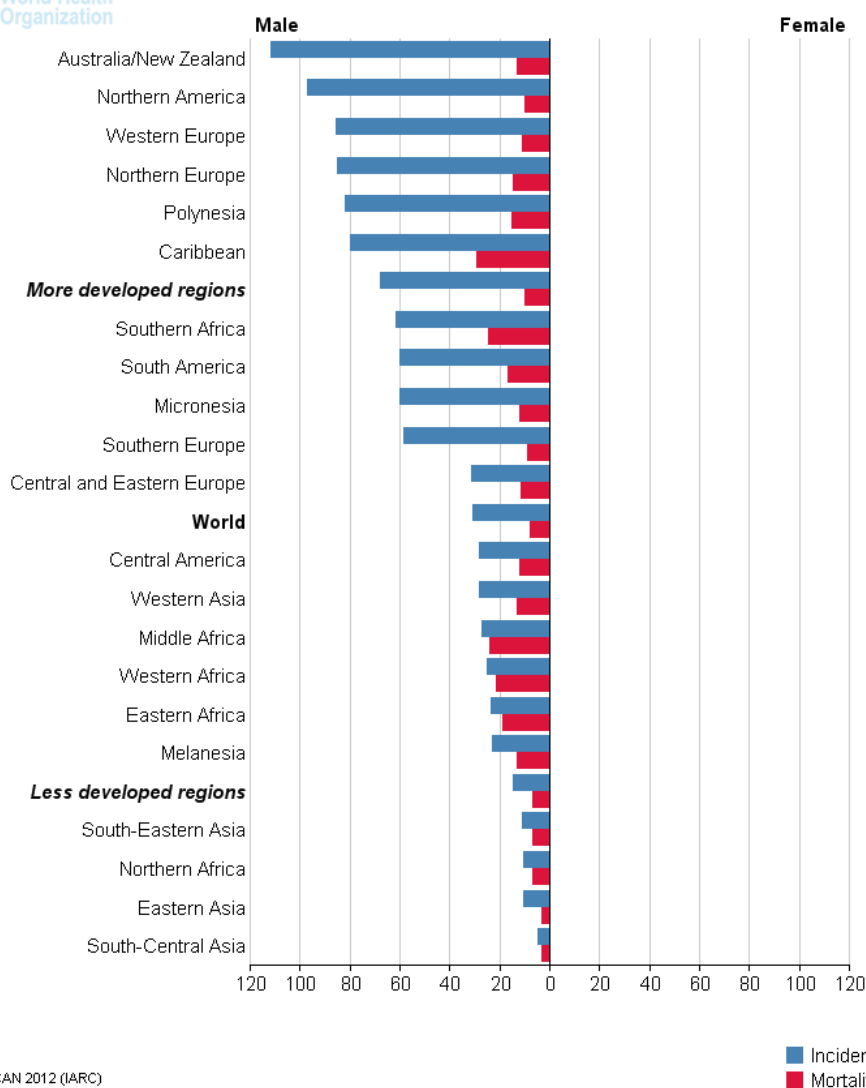


Figura 9 - Taxa de incidência e mortalidade por idade no mundo em 2012. (retirada de: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

Em Portugal, segundo o Programa Nacional para as Doenças Oncológicas de 2015, assistiu-se entre 2009 e 2010 a um aumento de 4% dos casos registados de tumores malignos tendo sido feita uma previsão do seu aumento até 2035. (figura 10)

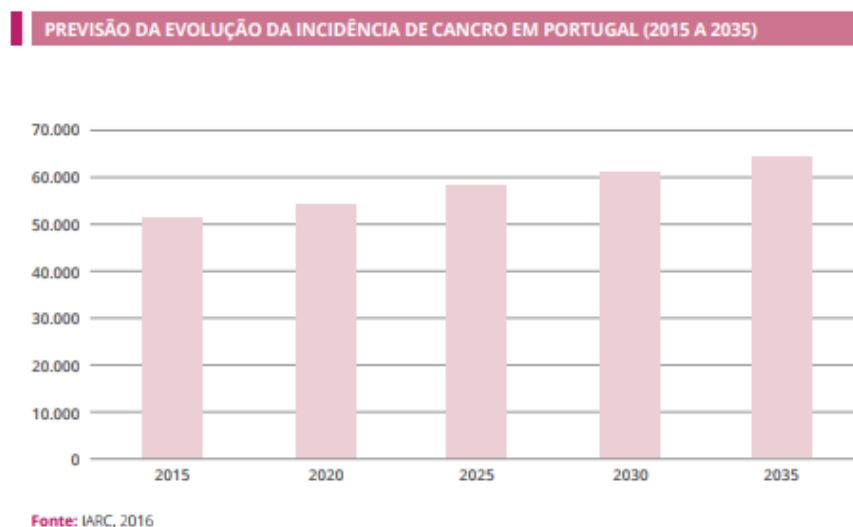


Figura 10 – Previsão da evolução da incidência de cancro em Portugal (2015 a 2035) (retirada de: (Portugal doenças oncológicas em números - 2015))

A nível nacional, o cancro da próstata tem tido um crescimento progressivo de novos casos de ano para ano, sendo o tumor mais frequente em ambos os sexos com uma taxa de incidência bruta de 120.3 por 100.000 habitantes, em 2010 (tabela 4). (Portugal doenças oncológicas em números - 2015, 2016, pp. 8-9)

Tabela 4 - Taxa de incidência de tumores malignos (100000 habitantes, Portugal 2010). (retirada de: (Portugal doenças oncológicas em números - 2015))

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS, PORTUGAL 2010		
TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Próstata	120,3	90,5
Mama	62,5	50,2
Colon	47,6	32,1
Traqueia, Brônquios e pulmão	35,8	26,5
Estômago	27,8	18,9
Reto	22,7	15,8
Corpo do Útero	17,8	12,4
Bexiga	17,3	11,3
Linfoma não Hodgkin	17,1	12,9
Glândula Tiroideia	15,3	13,7
Total	444,5	330,3

A seguir ao tumor maligno da traqueia, brônquios e pulmão (3.007 mortes em 2014) é a principal causa de morte no sexo masculino com 1.787 mortes no mesmo ano. Segundo os indicadores relativos a este tumor, podemos verificar que desde 2010 (36.2% por 100.000 habitantes) até 2014 (36.2% por 100.000 habitantes), a taxa de mortalidade não sofreu variações significativas (tabela 5). (Portugal doenças oncológicas em números - 2015, 2016, pp. 40-46)

Tabela 5 - Indicadores de mortalidade relativos a tumor maligno da próstata, em Portugal (2010 a 2014).
(retirada de: (Portugal doenças oncológicas em números - 2015))

INDICADORES DE MORTALIDADE RELATIVOS A TUMOR MALIGNO DA PRÓSTATA, EM PORTUGAL (2010 A 2014)					
TUMOR MALIGNO DA PRÓSTATA					
	2010	2011	2012	2013	2014
Número de óbitos	1.783	1.815	1.806	1.714	1.787
Taxa de mortalidade	34,6	36,0	36,0	34,5	36,2
Taxa de mortalidade padronizada	22,5	21,9	21,5	20,0	20,3

Taxas: por 100.000 habitantes. Códigos da CID 10: C 61.
Fontes: INE, 2016

No que diz respeito à incidência e mortalidade a nível geográfico, assistimos a uma maior incidência no litoral e maior mortalidade no interior. (Portugal doenças oncológicas em números - 2015, 2016, p. 48)

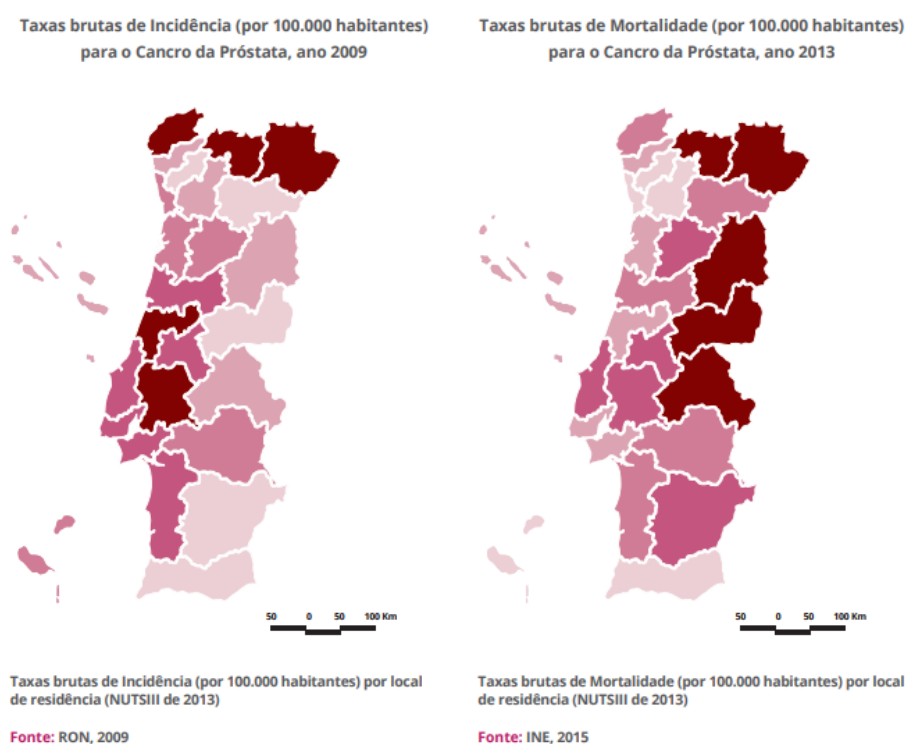


Figura 11 – Taxas brutas de incidência e mortalidade (por 100.000 habitantes) para o cancro da próstata.
(retirada de: (Portugal doenças oncológicas em números - 2015))

3.3. Ação preventiva do licopeno no cancro da próstata

O interesse no licopeno e a sua ação preventiva no cancro da próstata surgiu em 1995 com a publicação de um estudo que envolveu mais de 45 mil voluntários durante um período de 7 anos, tendo demonstrado pela primeira vez que o consumo de licopeno reduzia significativamente o risco deste cancro. (Giovannucci , A, EB, MJ, GA, & WC, 1995)

Desde então que diversos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a potencialidade terapêutica deste fitoquímico nesta patologia. Muitos estudos, *in vitro* e *in vivo*, têm demonstrado os benefícios antioxidantes e anticancerígenas do licopeno, nomeadamente no cancro da próstata. Contudo, visto alguns estudos terem demonstrado alguma inconsistência nos resultados, podendo no entanto esta derivar de problemas na biodisponibilidade, vários autores reconhecem ser necessário realizar mais ensaios clínicos em humanos. (Shami & Moreira, Licopeno como agente antioxidante, 2004)

Ainda assim, vários estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma ação protetora do licopeno no cancro da próstata, por associação do consumo de alimentos fontes e uma maior concentração de licopeno no plasma com um menor risco de incidência desta patologia.

Em 1999, Giovannucci e colegas numa meta-análise de 72 estudos epidemiológicos sobre a ingestão de tomate e produtos derivados, níveis de licopeno no sangue e o risco de desenvolver vários cancros, verificaram um efeito mais acentuado na prevenção do cancro da próstata. (Diener & Christian, 2008, p. 10; Giovannucci E, 1999)

Num estudo realizado em colaboração entre as universidades de Oxford, Cambridge e Bristol foi analisada a alimentação e estilo de vida de 20 mil britânicos com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos. Os pesquisadores verificaram que homens que consumiam regularmente mais de dez porções de tomate por semana podem reduzir em 20% o risco de cancro da próstata, indicando que no caso específico do tomate, esta proteção contra o cancro pode vir do licopeno, pelas suas propriedades antioxidantes. (Briggs, 2014)

Um estudo caso-controlo realizado no Minnesota mostrou que quem consumia

mais porções de tomate (> 14 vezes por mês) tinha uma redução de 30% de risco de vir a desenvolver a doença. Outro caso-controlo efetuado numa população no Hawaii também demonstrou esta associação. (Giovannucci E. , 2002)

Numa notícia publicada a 13 de julho do presente ano, no jornal A Cidade, o urologista Robinson Manfredi, alerta para a gravidade da doença salientando a importância da sua prevenção mencionando o licopeno como fator preventivo “Existe fator preventivo que é licopeno, presente no suco ou molho de tomate. Estima-se que isso tende a diminuir o câncer de próstata...”. (Urologista orienta sobre cancer de próstata, 2017)

Holzapfel et al (2013) menciona que vários estudos têm mostrado que o licopeno tem um papel preventivo no cancro da próstata através de vários mecanismos de ação dentro dos quais: atividade antioxidante, indução da apoptose de células anormais, interferência no ciclo celular e bloqueio de fatores de crescimento tumoral. Um dos mecanismos é a prevenção de danos no DNA, que como em qualquer outro tipo de cancro, é um dos fatores associado a mutações nos genes responsáveis pelo processo de divisão e morte celular. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

Tem sido relatado um aumento de ROS nas células cancerígenas da próstata por parte de androgénios. No entanto, estudos têm demonstrado que o licopeno exibe um efeito preventivo no cancro da próstata através de um efeito anti-androgénico, através da inibição moderada da proliferação das células do cancro da próstata dependentes de androgénios, concentrando-se principalmente nas linhas celulares LNCaP androgénio dependentes comparativamente às DU145 e PC-3 androgénio independentes. Num estudo em ratos foram investigadas possíveis interações do licopeno com mecanismos reguladores de androgénios, tendo-se verificado que o licopeno não tem um efeito direto no metabolismo dos androgénios mas sim por afetar a expressão da proteína no compartimento nuclear das células LNCaP. (Goo, et al., 2007; A. Trion, 2008, p. 334)

Já um outro estudo, onde também foi investigado o efeito protetor do licopeno contra os danos oxidativos no DNA em células LNCaP, não apresentou resultados positivos revelando não só uma falha na proteção contra o stress oxidativo no DNA como um efeito pró-oxidativo com concentrações elevadas de licopeno. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

Relativamente ao seu efeito sobre a proliferação e crescimento das células tumorais, vários estudos têm demonstrado um potencial de inibição do crescimento de linhas celulares do cancro da próstata. No entanto, autores questionam os resultados afirmando poderem ser induzidos por outros componentes uma vez que alguns utilizaram pasta de tomate em vez de licopeno puro. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013; A. Trion, 2008, pp. 333-334)

Além disso, o licopeno foi investigado em diferentes estudos quanto à sua capacidade de bloquear o ciclo celular, cuja desregulação é característica das células cancerígenas e resulta numa proliferação descontrolada. Hwang demonstrou que o licopeno consegue induzir o bloqueio no ciclo celular das células LNCaP tanto em fase G0/G1 como na fase G2/M. Quando o bloqueio ocorre na fase G0/G1 este pode ser revertido com retoma da capacidade proliferativa das células, porém, se ocorre na fase G2/M geralmente resulta em apoptose. O facto de o licopeno conseguir induzir o bloqueio do ciclo celular em fase G2/M, demonstra a sua capacidade de provocar a apoptose nas células cancerígenas limitando a sua progressão. Além disso, vários estudos *in vitro* já mostraram que o licopeno tem o potencial de induzir a apoptose de células LNCaP. (Holzapfel, Holzapfel, Champ, Feldthusen, Clements, & Hutmacher, 2013)

A progressão do cancro da próstata é habitualmente associada a um aumento dos níveis de PSA. Estudos realizados em pacientes diagnosticados com cancro da próstata mostraram uma redução de 10.77% no PSA com suplementação diária de 50g de pasta de tomate durante 10 semanas. (A. Trion, 2008, pp. 340-342) Também num ensaio clínico onde pacientes receberam 30 mg de licopeno diariamente durante três semanas como agente terapêutico para o cancro da próstata se verificou que 80% dos pacientes apresentaram tumores menores em comparação com o grupo de controlo. Também, os níveis de PSA diminuíram 18% nos pacientes suplementados enquanto no grupo controlo aumentou 14%. (Trejo-Solís, et al., 2013) Porém, também existem estudos e revisões inconclusivas onde não é encontrada esta relação. (Hernani Pinto de Lemos Júnior, 2011; Hayes, 2016)

Em suma apesar de vários estudos mostrarem que o licopeno tem um papel preventivo no cancro da próstata, vários autores afirmam que as evidências até à data não são suficientes para uma conclusão definitiva.

4. Conclusão

O licopeno é um fitoquímico carotenoide com propriedades antioxidantes que tem demonstrado ter um efeito benéfico na saúde humana.

A sua capacidade antioxidante deve-se à sua estrutura química simétrica e acíclica composta por duplas ligações, também responsável por conferir a cor vermelha aos alimentos que o contêm. O tomate e seus derivados são considerados as principais fontes de obtenção através da dieta, sendo a sua biodisponibilidade condicionada por vários fatores. Vários estudos concluíram que os produtos derivados do tomate que tenham sido sujeitos a processamento mecânico e térmico são mais facilmente absorvidos devido à sua prévia libertação da matriz e isomerização. Também se verificou que a ingestão de gorduras juntamente com o licopeno aumenta a biodisponibilidade enquanto as fibras a diminuem.

O licopeno tem despertado a atenção nos últimos anos pela sua capacidade de proteção contra o *stress* oxidativo que se pensa estar envolvido na patogénese de várias doenças. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado associação entre o seu consumo e a redução de várias doenças crónicas, nomeadamente alguns tipos de cânceros.

Apesar de se destacar pela sua capacidade antioxidante também atua por mecanismos de ação não-oxidantes envolvidos na proteção contra a carcinogénese.

Embora possua um efeito protetor contra várias doenças achou-se pertinente explorar o seu efeito preventivo no cancro da próstata cuja taxa de prevalência e de mortalidade constituem uma preocupação de saúde pública a nível mundial.

Após a revisão bibliográfica constatou-se a existência de alguns estudos com resultados contraditórios relativamente ao efeito preventivo do licopeno em determinadas patologias. Apesar de estes resultados poderem ser em parte explicados por problemas relacionados com a biodisponibilidade, que pode originar um maior ou menor nível de licopeno no plasma afetando os resultados, a existência desta inconsistência demonstra a necessidade de se continuar a desenvolver mais estudos, nomeadamente em humanos.

Bibliografia

Licopeno fontes e benefícios à saúde. ((s.d.)). Obtido em 2017, de Aditivos e ingredientes:

http://aditivosingredientes.com.br/upload_arquivos/201602/2016020098406001454346793.pdf

Licopeno fontes, propriedades e potencial. ((s.d.)). Obtido em 2017, de Aditivos e Ingredientes:

http://aditivosingredientes.com.br/upload_arquivos/201602/2016020380640001454333692.pdf

Fitoquímicos. (24 de Abril de 2007). Obtido em 2017, de Comidaviva:
<https://comidaviva.wordpress.com/2007/04/24/fitoquimicos/>

Risk factors for cancer. (2015). Obtido em 2017, de National cancer institute:
<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>

Portugal doenças oncológicas em números - 2015. (Fevereiro de 2016). Obtido em 2017, de Direcção geral de saúde:
http://apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Oncologicas.s.pdf

Cancro da próstata factores de risco. (2017). Obtido de I.C.O Instituto CUF de oncologia:
<https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-da-prostata/fatores-de-risco>

Norma nº 060/2011. (13 de Julho de 2017). Obtido de Dgs.

O que é a Próstata e para que serve este órgão? (2017). Obtido de Instituto da próstata e incontinência urinária: <http://www.institutodaprostata.com/prostata-para-que-serve-orgao/>

Urologista orienta sobre cancer de próstata. (13 de Julho de 2017). *A cidade.*

A. Trion, F. S. (2008). Lycopene and its potencial role in prostate cancer prevention. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties*. 1-433: Science Publishers.

Andreassi, M., & Andreassi, L. (2008). Topically applied lycopene and antioxidant capacity. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (p. 433). Science Publishers.

- Antunes, L. M., & Bianchi, M. d. (2008). Lycopene and chromosomal aberrations. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (pp. 1-443). Science Publishers.
- Baena, R. C. (27 de Novembro de 2015). Muito além dos nutrientes: o papel dos fitoquímicos nos alimentos integrais. *Diagn Tratamento*, pp. 17-21.
- Barbosa, K. B., Costa, N. M., Alfenas, R. d., Paula, S. O., Minim, V. P., & Bressan, J. (Jul/Ago de 2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), pp. 629-643.
- Bettina Moritz, V. L. (Mar/Apr de 2006). Biodisponibilidade do Licopeno. *Revista de Nutrição*, 19.
- Bohm, & Bitsch. (Junho de 1999). Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr*, 3, pp. 118-125.
- Boileau, A. C., Merchen, N. R., Wasson, K., Atkinson, C. A., & Jr, J. W. (Junho de 1999). Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *The journal of nutrition*, 129, pp. 1176-1181.
- Botham, K. M., & Bravo, E. (2008). Lycopene and chylomicrons. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (p. 433). Science Publishers Preedy.
- Briggs, H. (28 de Agosto de 2014). *Estudo recomenda tomate para prevenir câncer de próstata*. Obtido em 2017, de BBC brasi: http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2014/08/140826_tomate_cancer_prostata_rm
- Cancro da próstata tudo o que precisa saber*. (s.d.). Obtido de Apurologia: <http://www.apurologia.pt/pdfs/LivroCancroProstataSpreed.pdf>
- Costa, N. M., & Borém, A. (2003). *Biotechnology e nutrição*. Ampub.
- Dias, J. S. (2014). *Tudo o que sempre quis saber sobre a próstata*. Lidel.
- Diener, R. M., & Christian, S. M. (2008). Lycopene overview: what it is and what it does. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (p. 433). Science Publishers.
- Exames da próstata*. (s.d.). Obtido em 2017, de Instituto da próstata e incontinência urinária: <http://www.institutodaprostata.com/exames-prostata/>
- Fernández, O. (2015). *Guia completo anticancro*. Presença.

- Ferreira, I. C., & Abreu, R. M. (Jul/Dez de 2007). Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. *Sociedade Portuguesa de BioAnalistas da Saúde*, pp. 32-39.
- Gärtner, C. S. (1997). Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.*, *Am. J. Clin. Nutr.* 66:116-122, pp. 116-122.
- Giovannucci, E., A, A., EB, R., MJ, S., GA, C., & WC, W. (6 de Dezembro de 1995). Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85(23), pp. 1767-1776.
- Giovannucci E. (17 de Fevereiro de 1999). Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.*, 91(4), pp. 317-331.
- Giovannucci, E. (2002). A review of epidemiologic studies of tomatoes. *Studies os tomatos, lycopene, and prostate cancer*, pp. 852-859.
- Goo, Y. A., Li, Z., Pajkovic, N., Shaffer, S., Taylor, G., Chen, J., et al. (1 de Maio de 2007). Systematic investigation of lycopene effects in LNCaP cells by use of novel large-scale proteomic analysis software. *Proteomics Clin Appl*, 1(5), pp. 513-523.
- Gupta, S., Srivastava, S., Agarwal, R., & Agrawal, S. S. (2008). Lycopene: cataract and oxidative stress. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (pp. 1-433). Science Publishers.
- Harborne, J. B., Baxter, H., & Moss, G. P. (Edits.). (1999). *Phytocheical dictionary - A handbook of bioactive compounds from plants* (2^a ed.).
- Hayes, A. E. (Julho de 2016). Diet high in lycopene might reduce prostate cancer risk. *PharmacyToday*, 24.
- Hernani Pinto de Lemos Júnior, M. J. (2011). Licopeno. *Diagn Tratamento*, 16(2), pp. 71-74.
- Hof, K. H., West, C. E., Weststrate, J. A., & Hautvast, J. G. (1 de Março de 2000). Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *The journal of nutrition*, 130, pp. 503-506.
- Holzapfel, N. P., Holzapfel, B. M., Champ, S., Feldthusen, J., Clements, J., & Hutmacher, D. W. (12 de Julho de 2013). The Potential Role of Lycopene for the Prevention and Therapy of Prostate Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *International journal of molecular science*, 14(7), 14620–14646.

- Horvitz , M., Simon PW, P., & Tanumihardjo , S. (Maio de 2004). Lycopene and beta-carotene are bioavailable from lycopene 'red' carrots in humans. *Eur J Clin Nutr.*, 5, pp. 803-811.
- Inocêncio, D. S. (2011). *Licopeno e Prevenção de Câncer*.
- Insumos. (s.d.). Obtido de Licopeno _ Fontes, Propriedades e Potencial.: http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/169.pdf.
- Júnior, A. P., & Farias, L. M. (2012). *Efeito do licopeno do tomate na prevenção do câncer de próstata*. NOVAPI faculdade. Revista Interdisciplinar NOVAFAP.
- NCI dictionary of cancer terms. (s.d.). Obtido em 2017, de National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45873>
- Pelissari, G. M., Rona, M. S., & Mاتيoli, G. (2008). O licopeno e as suas contribuições na prevenção de doenças . 12, 5-11.
- Sahin, K., Ali, S., Sahin, N., Orphan, C., & Kucuk, O. (5 de Julho de 2017). Lycopene: multitargeted applications in cancer therapy. (F. A. Badria, Ed.) *Natural products and cancer drug discovery*, pp. 79-108.
- Shami, N. J., & Moreira, E. A. (Apr/June de 2004). Licopeno como agente antioxidante. *Revista de Nutrição - On-line version ISSN 1678-9865*, 17.
- Shi, J., & Xue, S. J. (2008). Stability of lycopene during food processing and storage. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (p. 433). Science Publishers.
- Sintomas do cancro da próstata. (s.d.). Obtido em 2017, de Instituto da próstata e incontinência urinária: <http://www.institutodaprostata.com/sintomas-cancro-prostata/>
- Stahl, W. &. (Julho de 1992). Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *American institute of nutrition*, pp. 2161-2166.
- Story, E. N., Kopec, R. E., Schwartz, S. J., & Harris, G. K. (2010). An update on the health effects of tomato lycopene. *Annual Review of Food Science and Technology*.
- Tonon, T. C., & Schoffen, J. P. (set/dez de 2009). Cancro da próstata: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, 2, pp. 403-410.
- Tratamentos. (s.d.). Obtido em 2017, de Instituto da próstata e incontinência urinária: <http://www.institutodaprostata.com/tratamentos/>

- Trejo-Solís, C., Chaverri, J. P., Torres-Ramos, M., Jiménez-Farfán, D., Salgado, A. C., Serrano-García, N., et al. (2013). Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 17.
- Verghese, M., Sunkara, R., Shackelford, L., & Walker, L. (2008). Lycopene and cardiovascular diseases. In V. Preedy, & R. Watson (Edits.), *Lycopene nutritional, medical and therapeutic properties* (pp. 1-433). Science Publishers.
- Wass, B. (Ed.). ((s.d.)). *Guide to antioxidants supplements & vitamins*. Obtido de [https://books.google.pt/books?id=jFbfAPjhXpUC&pg=PA73&lpg=PA73&dq=Isolation+procedures+for+lycopene+were+first+reported+in+1910,+and+the+structure+of+the+molecule+was+determined+by+1931&source=bl&ots=viSv_XkYnn&sig=JzULoEC-F7kMpv4HODVj0DTwAAk&hl=pt-PT&sa=](https://books.google.pt/books?id=jFbfAPjhXpUC&pg=PA73&lpg=PA73&dq=Isolation+procedures+for+lycopene+were+first+reported+in+1910,+and+the+structure+of+the+molecule+was+determined+by+1931&source=bl&ots=viSv_XkYnn&sig=JzULoEC-F7kMpv4HODVj0DTwAAk&hl=pt-PT&sa=world+wide+data)
- world wide data*. (s.d.). Obtido em 2017, de World cancer research fund international: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>